

DOCUMENT DE CONSULTATION

Normes de preuve pour l'évaluation des aliments visés par des allégations santé :

Cadre proposé

**Bureau des sciences de la nutrition
Direction des aliments
Direction générale de la protection de la santé
Santé Canada**

Juin 2000

Canada

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE	3
RÉSUMÉ	5

INTRODUCTION

1. OBJECTIF ET CONTEXTE	9
1.1 Objet du Document de consultation	9
1.2 Contexte	9
1.2.1 Élaboration d'une politique	9
1.2.2 Mise en oeuvre de la politique	10
1.3 Objectifs de l'élaboration de normes de preuve	10
2. PRINCIPES DIRECTEURS DE LA FORMULATION D'UNE ALLÉGATION SANTÉ VISANT UN ALIMENT	11

NORMES DE PREUVE ET CADRE D'ÉVALUATION

3. ÉLABORATION D'UN CADRE D'ÉVALUATION	12
3.1 Éléments clés	12
3.2 Aspects à prendre en considération	12
3.2.1 Complexité des aliments	12
3.2.2 Autres aspects à prendre en considération	13
4. INNOCUITÉ DU PRODUIT	13
4.1 Cadre de référence	13
4.2 Principes directeurs	14
4.3 Exigences en matière de données	15
4.4 Cadre proposé pour l'évaluation des données à l'appui de l'innocuité des produits	16
5. BIEN-FONDÉ DE L'ALLÉGATION	17
5.1 Cadre de référence	17
5.1.1 Allégations d'ordre structurel ou fonctionnel et allégations de réduction du risque	18
5.1.2 Allégation générale et allégation spécifique à un produit	18
5.1.3 Efficacité théorique et efficacité réelle du produit	21
5.2 Processus d'élaboration de normes de preuve du bien-fondé d'une allégation	21
5.3 Approche fondée sur des preuves	22
5.3.1 Totalité des preuves	22
5.3.2 Causalité	22
5.3.3 Qualité de l'étude	23
5.3.4 Pertinence et généralisabilité	23
5.3.5 Approche systématique	23
5.3.6 Niveau de certitude	24

5.4 Cadre à trois volets proposé pour l'évaluation des données à l'appui du bien-fondé d'une allégation	24
5.5 Mesure des effets bénéfiques sur la santé et de l'apport alimentaire : utilisation de biomarqueurs	32
5.5.1 Cadre de référence	32
5.5.2 Critères généraux pour tous les biomarqueurs	33
5.5.3 Marqueurs cliniques de substitution	34
5.5.4 Biomarqueurs de l'apport alimentaire	35
5.5.5 Besoins en matière de recherche	36
5.5.6 Validation et acceptation des nouveaux biomarqueurs	36
6. ASSURANCE DE LA QUALITÉ	37
6.1 Cadre de référence	37
6.2 Bonnes pratiques de fabrication	37
6.2.1 Matières premières, fabrication et conditionnement	37
6.2.2 Produit fini, emballage et étiquetage	38
6.3 Bonnes pratiques de laboratoire	38
6.3.1 Identité du produit et de la substance bioactive	38
6.3.2 Utilisation d'une matière de référence et d'une méthodologie validée	39
6.3.3 Normalisation interlaboratoires	39
6.4 Bonnes pratiques de collecte et d'analyse des données humaines	39
6.5 Documentation	39
<u>MISE EN OEUVRE</u>	
7. PROCESSUS D'ÉVALUATION	40
7.1 Évaluation préliminaire	40
7.2 Évaluation détaillée	40
7.3 Gestion des risques	41
8. QUESTIONS LIÉES À LA MISE EN OEUVRE	43
8.1 Établissement de critères pour le classement des allégations santé par ordre de priorité	43
8.2 Élaboration de lignes directrices spécifiques à l'évaluation d'effets précis sur la santé	43
8.3 Établissement d'un processus de mise à jour des allégations	43
8.4 Établissement d'un processus de validation des allégations approuvées dans d'autres pays	43
8.5 Établissement de mécanismes d'évaluation et d'approbation des allégations	44
ANNEXES	
Annexe A - Membres du Comité et remerciements	45
Annexe B - Références bibliographiques	47

PRÉFACE

L'ampleur croissante des données scientifiques étayant le lien entre l'alimentation et la santé (et les maladies) et l'intérêt croissant suscité par cette question chez les consommateurs et dans l'industrie ont incité Santé Canada à examiner sa politique sur les allégations relatives aux effets des aliments sur la santé. Après deux années de consultation, le Ministère a publié une décision de principe sur le sujet en novembre 1998. Par la suite, la Direction des aliments de Santé Canada a mis en branle un projet destiné à élaborer des normes de preuve et un cadre d'évaluation pour les aliments visés par des allégations santé.

Si le souci de la santé publique et de la confiance des consommateurs à l'égard des allégations santé doit être la préoccupation centrale du processus d'élaboration des normes de preuve, d'autres questions liées à leur mise en oeuvre, telles que la faisabilité et l'aspect pratique, doivent aussi être prises en considération. Le présent document de consultation donne un aperçu des exigences générales devant s'appliquer au type et à la qualité des preuves (données) requises pour les nouvelles allégations santé visant les aliments et définit un cadre permettant d'évaluer de telles preuves. Il décrit également les principes et le fondement sur lesquels reposent les normes proposées. Ce document servira de base à un document d'orientation qui fournira de l'information détaillée pertinente pour la préparation des présentations à l'appui d'allégations relatives aux effets des aliments sur la santé.

Afin de nous aider dans les prochaines étapes de l'élaboration d'un système fiable d'examen des allégations santé au Canada, nous aimerions recevoir des commentaires sur deux éléments clés indiqués ci-dessous. Nous demandons aux répondants de bien vouloir justifier tout changement qu'ils souhaiteraient voir apporter au cadre proposé. Les questions figurant dans ce document ont pour objet de faciliter la formulation de commentaires concernant ces éléments clés.

1. Les normes de preuve et le cadre d'évaluation proposés

Questions générales

- Le cadre proposé devrait-il comporter d'autres éléments?
- Compte tenu des objectifs principaux de l'élaboration de normes de preuve et des aspects pratiques, comment le cadre proposé pourrait-il être amélioré?

Questions concernant le bien-fondé d'une allégation

- Devrions-nous tenir compte d'autres aspects dans la classification de la solidité des preuves?
- Pourrions-nous améliorer d'une façon quelconque l'application de l'approche de la solidité des preuves à l'établissement du bien-fondé d'une allégation?

2. Document d'orientation

- Quels sont les éléments du cadre d'évaluation qui doivent faire l'objet d'éclaircissements ou être précisées davantage dans le document d'orientation?
- Quels types de lignes directrices serait-il bon d'inclure dans le document d'orientation?

Il existe d'autres éléments au sujet desquels nous aimerions recevoir des commentaires; ils sont indiqués dans les sections correspondantes du présent document (sections 5.1.3, 7.3 et 8.1). Les particuliers et les organisations qui souhaitent faire des commentaires sur ces questions ou sur d'autres aspects du document sont invités à les faire parvenir au plus tard le **31 août 2000** à la personne suivante :

Eunice Chao

Coordonnatrice de projet - Normes de preuve pour l'évaluation des aliments visés par des allégations santé

Division de l'évaluation de la nutrition, Santé Canada

I.A. 2203A, Centre de recherches Banting, av. Ross

Ottawa (Ontario) K1A 0L2

Tél. : (613) 946-3915; fax : (613) 941-6636

Courriel : standards_evidence@hc-sc.gc.ca

Dans votre réponse, veuillez inclure les renseignements suivants :

Nom du répondant :

Organisation (s'il y a lieu) :

Adresse :

Appartenance :

- ☐ Université/établissement d'enseignement
- ☐ Industrie/groupe d'experts-conseils
- ☐ Gouvernement
- ☐ Organisation non gouvernementale
 - ☐ Défense des consommateurs
 - ☐ Santé/lutte contre les maladies
 - ☐ Association professionnelle
- ☐ Autre (Veuillez préciser.)

Veuillez préciser si les commentaires représentent l'opinion d'un particulier ☐ ou d'une organisation/d'un groupe ☐.

Il convient de noter qu'en raison de la volonté de Santé Canada de garantir l'ouverture et la transparence du processus, les commentaires qui nous seront soumis dans le cadre de cette consultation ne seront pas considérés comme confidentiels. Toutefois, conformément à la *Loi sur l'accès à l'information*, les noms des répondants ne seront pas divulgués.

RÉSUMÉ

La politique de Santé Canada publiée en novembre 1998, qui élargirait l'éventail des allégations relatives aux effets des aliments sur la santé actuellement autorisées, pourrait contribuer à améliorer la santé publique. Elle a pour but de fournir davantage d'occasions d'informer les consommateurs sur le lien existant entre, d'une part, l'alimentation et, d'autre part, la santé et la réduction du risque de maladie. Elle encourage également l'industrie à mettre au point des aliments fonctionnels ayant des effets bénéfiques particuliers sur la santé. Pour que les aliments fonctionnels puissent remplir leur rôle, ils doivent être sûrs et leurs effets bénéfiques sur la santé doivent être prouvés. Un système fiable d'examen des allégations santé garantira aux Canadiens que seules les allégations dignes de foi et fondées sur des preuves concernant les bienfaits de régimes alimentaires, d'aliments ou de substances alimentaires sont autorisées au Canada. Il est également important de définir des lignes directrices et des exigences en matière de preuves qui soient claires afin d'encourager les chercheurs et l'industrie à créer et à mettre à l'essai des aliments fonctionnels qui ont des effets réellement bénéfiques sur la santé.

Pour atteindre ces objectifs, il est essentiel que *l'innocuité* et *l'efficacité* des aliments visés par des allégations soient étayées par des preuves satisfaisantes, ainsi que par *l'assurance de la qualité* du produit et des méthodes d'essai.

Les normes de preuve et le cadre d'évaluation des aliments visés par des allégations santé décrits dans le présent document de consultation et résumés à la figure 1 (page 9) constitueront la base du document d'orientation ultérieur qui fournira des renseignements détaillés pertinents pour la préparation des présentations à l'appui d'allégations relatives aux effets des aliments sur la santé.

Le présent document de consultation fait un survol des points suivants :

- 1) **Questions à prendre en considération dans l'élaboration d'un cadre d'évaluation pour les aliments visés par des allégations santé.** Les aliments sont une matrice complexe de nutriments et d'autres substances bioactives qui peuvent avoir des effets sur la santé. Vu que les allégations santé visant les aliments peuvent amener un changement dans les habitudes de consommation des aliments et dans l'exposition à des substances bioactives, l'évaluation des aliments visés par de telles allégations doit être fondée sur des normes rigoureuses de preuve. L'évaluation de l'innocuité de l'ensemble des aliments et du bien-fondé des allégations santé représente tout un défi. Lorsqu'on élabore un cadre pour l'évaluation des aliments visés par des allégations santé, il convient de faire passer au premier plan la protection des intérêts de la santé publique et la confiance des consommateurs. Mais d'autres aspects doivent aussi être pris en considération : les facteurs économiques, les questions commerciales et l'établissement d'exigences équitables en matière de preuves pour des allégations similaires visant différentes catégories de produits.
- 2) **Les trois types de preuve exigés**
 - **Innocuité du produit.** Les aliments sont généralement destinés à être consommés à volonté par l'ensemble de la population. Par conséquent, des critères rigoureux d'innocuité devraient constituer une assurance raisonnable que les aliments n'auront aucun effet indésirable sur la santé. Tous les aliments visés par des allégations feront l'objet d'au

moins une évaluation de base ayant pour but d'évaluer le risque d'effets nutritionnels et toxiques selon la forme et l'utilisation envisagées du produit. Une évaluation de base tient compte du fait qu'une allégation santé a pour objet de promouvoir une plus grande consommation de l'aliment visé. Cette évaluation est particulièrement pertinente pour les aliments dont on a modifié la teneur ou la biodisponibilité des substances bioactives. L'évaluation de base tiendra compte de l'exposition prévue à l'aliment et à la substance bioactive, toutes sources confondues. Une évaluation plus approfondie de l'innocuité sera effectuée au besoin. L'ampleur de cette évaluation sera proportionnelle à la nouveauté du produit et au caractère incertain de son innocuité.

- **Bien-fondé de l'allégation.** On détermine le bien-fondé d'une allégation santé en démontrant l'efficacité théorique et l'efficacité réelle du produit. À cette fin, il faut établir un lien étiologique entre l'effet souhaité et la consommation de l'aliment ou de la substance bioactive, selon l'apport recommandé dans la population cible qui en tirera vraisemblablement profit. On propose un cadre d'évaluation fondé sur les preuves qui tient compte des facteurs suivants : la totalité des preuves, la causalité, la qualité de l'étude, la pertinence et la généralisabilité, l'évaluation systématique et le niveau de certitude. Ce cadre d'évaluation comporte trois volets qui consisteront à :

- 1) évaluer, au moyen d'une approche systématique, la solidité des preuves à l'appui d'un rapport de causalité entre l'aliment ou la substance bioactive et l'effet bénéfique allégué;
- 2) déterminer si la solidité des preuves est suffisante pour étayer l'allégation, compte tenu de la nature de l'allégation;
- 3) déterminer si la totalité des preuves fournit l'information voulue pour caractériser le rapport entre l'effet bénéfique allégué et l'aliment ou la substance bioactive.

Une attention particulière est accordée à la mesure des effets bénéfiques pour la santé et de l'apport alimentaire, et notamment aux critères de validation des indicateurs cliniques de substitution et des biomarqueurs de l'apport alimentaire.

- **Assurance de la qualité.** En ce qui concerne les aliments visés par des allégations santé, l'assurance de la qualité est la capacité de déceler, de mesurer et de maintenir une concentration uniforme de substance bioactive (ou d'un indicateur substitutif approprié) dans le produit de manière à assurer l'efficacité du produit sans en compromettre l'innocuité. L'assurance de la qualité englobe aussi la capacité de démontrer la fiabilité des tests effectués. Lorsqu'on évalue des aliments visés par des allégations relatives à la santé, l'assurance de la qualité doit porter sur quatre éléments principaux :

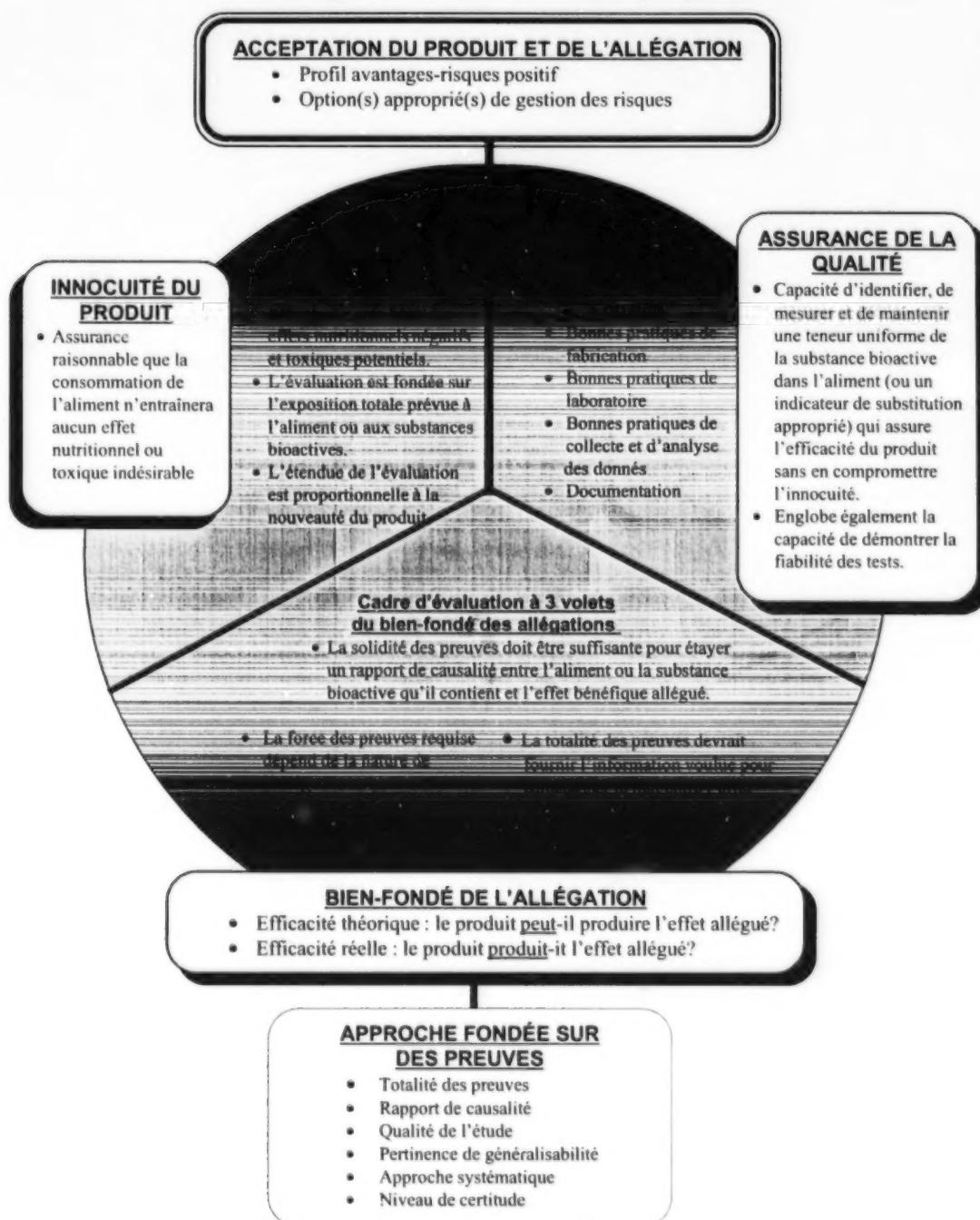
- 1) Bonnes pratiques de fabrication (BPF);
- 2) Bonnes pratiques de laboratoire (BPL);
- 3) Bonnes pratiques de collecte et d'analyse des données humaines - pratiques cliniques et/ou épidémiologiques (BPC/BPÉ);
- 4) Documentation.

- 3) **Processus d'évaluation.** Le processus d'évaluation comprend la sélection préliminaire, l'évaluation détaillée, l'évaluation avantages-risques et la prise en compte des options de gestion des risques. Vu la complexité de l'évaluation des aliments visés par des allégations

santé, Santé Canada propose qu'au moins au départ, on accorde la priorité uniquement aux allégations (quel que soit leur type) pouvant avoir d'importants effets bénéfiques sur la santé publique et pour lesquelles on dispose de suffisamment de données scientifiques acceptables.

- 4) Questions liées à la mise en oeuvre de la nouvelle politique sur les allégations relatives aux effets des aliments sur la santé.** Ces questions comprennent l'élaboration de critères pour le classement des allégations santé par ordre de priorité; l'élaboration de lignes directrices pour l'évaluation d'effets précis sur la santé; la tenue à jour des allégations; la validation des allégations approuvées dans d'autres pays et la mise en place de mécanismes d'évaluation et d'approbation des allégations.

Figure 1
Normes de preuve pour l'évaluation des aliments visés par des allégations santé : Cadre proposé



1. OBJECTIF ET CONTEXTE

1.1 Objet du Document de consultation

En se fondant sur le présent document de consultation, les intéressés pourront exprimer leur point de vue au sujet des normes de preuve et du cadre d'évaluation des produits alimentaires visés par des allégations santé qui seront commercialisés au Canada. Ce document propose des exigences générales concernant le type et la qualité des preuves requises pour les nouvelles allégations santé visant les aliments et expose le contexte, les principes et le fondement de leur élaboration. Par la suite, on se servira des commentaires recueillis lors de la consultation pour rédiger un document d'orientation qui décrira en détail les exigences en matière de preuves et qui fournira des lignes directrices pour la préparation de présentations à l'appui de nouvelles allégations santé visant les aliments.

Les normes de preuve et le cadre d'évaluation présentés dans le présent document devront s'appliquer à tous les produits alimentaires auxquels on associe explicitement ou implicitement des effets bénéfiques particuliers sur la santé (mis à part le fait d'être une source de nutriments). Autrement dit, ils s'appliquent aux produits vendus sous forme d'aliments (en tant qu'aliments complets ou boissons), y compris ceux auxquels on a ajouté des substances bioactives afin d'en améliorer les effets bénéfiques sur la santé et ceux qui ont été modifiés par d'autres moyens.

Les allégations santé dont il est question dans le présent document n'englobent pas les allégations relatives au rôle biologique de nutriments reconnus actuellement autorisées en vertu des articles B.01.311, D.01.006 et D.02.004 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

1.2 Contexte

1.2.1 Élaboration d'une politique

Chez les scientifiques, la compréhension du lien entre, d'une part, l'alimentation et, d'autre part, la réduction du risque et le développement de maladies a considérablement évolué au cours des dernières décennies. Étant donné que les études scientifiques sont de plus en plus nombreuses à confirmer le rôle important du régime alimentaire dans la modification des risques de certaines maladies chroniques, les consommateurs et le secteur de la commercialisation accordent de plus en plus d'intérêt à la nutrition et à la santé. Toutefois, la *Loi sur les aliments et drogues*, telle qu'elle existe à l'heure actuelle, restreint la nature et la portée de l'information sur la santé pouvant être véhiculée par les étiquettes et la publicité. Au cours de l'automne 1996, Le Programme des produits thérapeutiques et la Direction des aliments de Santé Canada ont mis en branle un projet conjoint qui avait pour but d'élaborer un cadre de politique pour les allégations santé visant les aliments. La décision de principe a été publiée en novembre 1998 dans le *Document de politique sur les produits nutraceutiques/aliments fonctionnels et les allégations relatives aux effets sur la santé liées aux aliments* [<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmlfrm/ffn.html>].

La décision de principe énoncée dans le document de politique de 1998 se lit comme suit :

« Les allégations relatives aux effets sur la structure/fonction et les allégations relatives à la réduction des risques devraient être permises, alors que tous les autres produits qui prétendent guérir, traiter, atténuer ou prévenir des maladies devraient continuer d'être réglementés en tant que drogues. »

1.2.2 Mise en oeuvre de la politique

Pour mettre en oeuvre la décision de principe concernant les allégations santé visant les aliments, la Direction des aliments a opté pour une approche à trois volets :

- ☐ Adoption, s'il y a lieu, de certaines allégations relatives à la réduction du risque de maladie associée au régime alimentaire, actuellement approuvées aux États-Unis en vertu de la *Nutrition Labeling and Education Act*^a.
- ☐ Élaboration de normes de preuve pour l'évaluation des aliments visés par de nouvelles allégations santé et d'un document d'orientation qui fournira des renseignements plus détaillés concernant la préparation des présentations en vue de l'examen d'allégations santé.
- ☐ Élaboration d'un cadre de réglementation pour les aliments visés par de nouvelles allégations santé.

Le présent document de consultation est axé sur l'élaboration de normes de preuve pour l'évaluation des aliments visés par de nouvelles allégations santé.

1.3 Objectifs de l'élaboration de normes de preuve

La politique de 1998 de Santé Canada sur les allégations relatives aux effets des aliments sur la santé a pour objet de fournir davantage d'occasions d'informer les consommateurs sur le lien qui existe entre, d'une part, l'alimentation et, d'autre part, la santé et la réduction du risque de maladie et, de ce fait, d'améliorer la santé publique. Elle incite également l'industrie à mettre au point des produits alimentaires qui ont des effets bénéfiques sur la santé. De plus en plus, la recherche permet de reconnaître des substances bioactives et des nutriments conventionnels qui ont de tels effets. Cela a donné lieu à la création de l'expression « aliments fonctionnels », une façon abrégée de désigner les aliments conventionnels ou modifiés auxquels on associe ou dont on a démontré des effets bénéfiques particuliers ou spéciaux sur la santé au-delà des fonctions nutritionnelles de base.

Pour que les aliments fonctionnels puissent être bénéfiques pour la santé humaine, certaines conditions doivent être remplies :

- Les aliments fonctionnels doivent être sûrs tant sur le plan de l'utilisation prévue que sur le plan des répercussions sur l'alimentation globale.

^aOn peut trouver une mise à jour des progrès réalisés en ce qui concerne l'adoption de certaines allégations santé des États-Unis sur le site Web de Santé Canada : http://www.hc.sc.gc.ca/food-aliment/francais/sujets/allegations_sante/index.html

- Les allégations doivent reposer sur des preuves. Si l'industrie veut prospérer, les allégations doivent être fondées. Si les allégations sont mises en doute, l'industrie en subira les conséquences.
- Les allégations spécifiques à un aliment ou à une substance établissant un lien précis avec des maladies ou des états de santé indésirables ne devraient pas amoindrir l'importance de l'alimentation globale ni les liens entre l'alimentation et d'autres conditions de santé.

L'élaboration de normes de preuve pour les aliments visés par des allégations santé doit donc avoir pour objectifs :

- de veiller à ce que les allégations relatives à des effets bénéfiques particuliers des aliments sur la santé soient fondées sur les meilleures données scientifiques qui résisteront à l'épreuve du temps;
- de donner une assurance raisonnable que les aliments visés par des allégations santé n'ont pas d'effets nocifs sur la nutrition ou la santé lorsqu'ils sont consommés selon les apports recommandés;
- de contribuer à un système fiable de gestion de l'utilisation des allégations santé visant les aliments au Canada.

2. PRINCIPES DIRECTEURS DE LA FORMULATION D'UNE ALLÉGATION SANTÉ VISANT UN ALIMENT

Compte tenu des conditions énumérées plus haut, il est important que l'utilisation d'allégations santé visant des aliments repose sur des principes rigoureux permettant de concilier le souci de la santé publique, la protection des consommateurs et le choix des consommateurs. Lorsqu'on a élaboré les principes directeurs s'appliquant aux allégations relatives aux effets des aliments sur la santé, on a compilé les règles établies par les organismes de réglementation et les codes d'usages proposés par les organisations non gouvernementales de plusieurs pays. On a en a dégagé les caractéristiques communes qui sont présentées ci-dessous. Ces principes guideront l'élaboration de règlements et de lignes directrices pour les allégations relatives aux effets des aliments sur la santé au Canada, conformément aux dispositions législatives applicables concernant la santé et la sécurité. Ils guideront également l'approbation des produits visés par des allégations santé et la priorisation des ressources publiques destinées à leur examen.

Énoncés des allégations santé

- Doivent être étayés par des données scientifiques acceptables.
- Doivent être véridiques, non trompeurs et en accord avec la portée et la nature des données scientifiques.
- Ne doivent pas être en conflit avec les politiques et lignes directrices nationales en matière de santé et de nutrition.
- Ne doivent pas faire allusion à la guérison, au traitement ou à la prévention de maladies ou d'états de santé indésirables.

Aliments visés par des allégations santé

- Doivent être sûrs lorsqu'ils sont consommés de la façon prévue.

- ▶ Doivent avoir une composition nutritionnelle satisfaisante, de façon à ne pas encourager la consommation d'aliments risquant d'accroître les facteurs de risque de certaines maladies ou ayant une faible valeur nutritionnelle.
- ▶ Doivent entraîner les effets bénéfiques allégués lorsqu'ils sont consommés en quantités raisonnables dans le cadre d'une alimentation normale.

Contexte et étiquetage

- ▶ Les allégations santé, et plus particulièrement les allégations relatives à la réduction du risque de maladie, doivent être formulées dans le contexte de l'alimentation globale de manière à aider les consommateurs à faire des choix éclairés lorsqu'ils adoptent une alimentation saine.
- ▶ Lorsqu'une allégation est formulée, l'étiquette doit aussi fournir suffisamment d'information, dont l'étiquetage nutritionnel normalisé, pour permettre aux consommateurs de déterminer si le produit peut répondre à leurs besoins et pour favoriser un usage approprié du produit.

Pertinence sur le plan de la santé

- ▶ Les effets bénéfiques du produit sur la santé devraient être appréciables et pertinents pour la population visée, et ils devraient être durables dans des conditions d'utilisation normales ou suggérées.
- ▶ La priorité peut être accordée aux produits destinés à avoir un effet sur les affections importantes du point de vue de la santé publique.

NORMES DE PREUVE ET CADRE D'ÉVALUATION

3. ÉLABORATION D'UN CADRE D'ÉVALUATION

3.1 Éléments clés

Pour évaluer les aliments visés par des allégations santé, on a besoin de trois types de preuve, c'est-à-dire des données sur l'innocuité du produit, le bien-fondé de l'allégation et l'assurance de la qualité. On trouvera plus de précisions sur ces trois types de preuve aux sections 4 à 6.

3.2 Aspects à prendre en considération

3.2.1 Complexité des aliments

Les aliments sont complexes, et leurs effets sur la santé sont difficiles à évaluer.

- ▶ On ne connaît pas toujours la nature ni la teneur exactes de la substance bioactive présente dans l'aliment, à laquelle est attribué l'effet bénéfique de l'aliment sur la santé.
- ▶ Les mêmes composants alimentaires sous une forme concentrée ou purifiée peuvent avoir des effets physiologiques différents.

- ▶ En tant qu'unités biologiques, les aliments sont soumis à des variations génétiques ou à d'autres variations naturelles qui modifient leur composition en nutriments ainsi qu'à d'autres facteurs physico-chimiques pouvant influencer sur leurs effets sur la santé.
- ▶ Les aliments sont consommés dans le cadre d'un régime alimentaire, et la consommation de certains aliments peut avoir un effet sur d'autres aspects de l'alimentation. Lors d'une étude contrôlée contre placebo, il n'est pas toujours possible de contrôler la composition de l'alimentation du groupe témoin et du groupe à l'étude.
- ▶ Lorsqu'on tente d'identifier la substance alimentaire à l'origine d'un effet physiologique donné, il faut recourir à des régimes alimentaires rigoureusement contrôlés. Toutefois, avec ce genre de méthode, on doit se demander si les effets bénéfiques sur la santé observés avec des régimes alimentaires contrôlés peuvent être maintenus en dehors d'un cadre expérimental.

En raison de cette complexité qui caractérise les aliments, il est impossible de préciser *a priori* si les preuves exigées pour les aliments visés par des allégations santé seront plus ou moins exhaustives que les preuves prescrites et prédéterminées pour l'approbation d'un nouveau médicament ou d'un supplément nutritionnel. Toutefois, les normes de preuve pour l'évaluation d'aliments visés par des allégations santé doivent être rigoureuses étant donné que de telles allégations peuvent entraîner une modification des habitudes alimentaires et de l'exposition à des substances bioactives influant sur la santé.

3.2.2 Autres aspects à prendre en considération

Lorsqu'on élabore un cadre d'évaluation pour les allégations relatives aux effets des aliments sur la santé, on doit se fixer pour principal objectif de protéger la santé publique et la confiance des consommateurs. On doit cependant tenir compte d'autres facteurs. Les normes de preuve doivent :

- ▶ être suffisamment pratiques et souples pour permettre à l'industrie de mettre au point des produits utiles à un coût raisonnable;
- ▶ ne pas être plus restrictives qu'il ne le faut sur le plan commercial si l'on veut atteindre les objectifs nationaux légitimes, notamment la protection et la promotion de la santé humaine;
- ▶ assurer l'égalité des chances pour toutes les catégories de produits concurrentiels et éviter les situations où les fabricants pourraient contourner un processus d'examen très rigoureux en choisissant une catégorie pour laquelle les exigences sont plus souples.

4. INNOCUITÉ DU PRODUIT

4.1 Cadre de référence

Aux fins de l'évaluation des produits alimentaires visés par des allégations santé, l'innocuité du produit désignera l'assurance raisonnable que l'ingestion du produit en question n'entraînera

aucun effet nutritionnel et toxique indésirable. Les effets indésirables dont il est question ici ont trait aux structures ou aux fonctions de l'organisme et seraient attribuables à l'un ou l'autre des effets suivants : effet toxique direct de substances contenues dans les aliments; effets nutritionnels et métaboliques indésirables résultant des interactions des composants ou d'un apport accru; effets toxiques d'un déséquilibre métabolique dû à une insuffisance ou à une accumulation de substrats enzymatiques.

Dans le cas des produits et des ingrédients alimentaires dont l'innocuité doit être évaluée avant la commercialisation en vertu des dispositions réglementaires applicables (p. ex. les préparations pour nourrissons, les aliments nouveaux et les additifs alimentaires), les dispositions réglementaires actuelles s'appliqueront qu'ils soient visés ou non par des allégations santé. Cela signifie que pour les produits alimentaires qui sont régis par de telles dispositions et qui sont visés par des allégations santé, l'évaluation de leur innocuité avant la commercialisation devra précéder toute évaluation de leurs effets bénéfiques potentiels sur la santé.

Cette analyse sera axée sur l'évaluation des aspects de l'innocuité d'un produit qui s'appliquent particulièrement aux produits alimentaires auxquels on associe des effets bénéfiques précis sur la santé. Ces produits se classeront vraisemblablement dans plusieurs grandes catégories : les aliments conventionnels contenant des substances bioactives; les aliments modifiés auxquels une substance a été ajoutée ou dont une substance a été éliminée; les aliments modifiés renfermant un ou plusieurs constituants dont la nature ou la biodisponibilité a été altérée, et les nouveaux aliments produits à partir d'une nouvelle synthèse.

L'analyse ne portera pas sur les préoccupations relatives à l'innocuité que peuvent susciter les questions d'assurance de la qualité (c.-à-d. les risques microbiologiques, les contaminants et les autres préoccupations se rattachant aux caractéristiques des produits, à leur fabrication et aux techniques de manipulation des aliments).

4.2 Principes directeurs

- 1) Tous les produits visés par des allégations santé devront faire l'objet d'au moins une évaluation de base qui portera sur les effets nutritionnels et toxiques possibles du produit contenant la substance bioactive, compte tenu de la forme et de l'utilisation prévues. Cette évaluation prendra en considération l'exposition prévue à l'aliment et à la substance bioactive, toutes sources confondues.
 - Vu leur longue période d'utilisation et l'expérience accumulée au fil des ans, on peut supposer que les produits alimentaires sont sûrs, y compris les aliments conventionnels et les substances bioactives qui font partie depuis longtemps de l'alimentation occidentale. Toutefois, une allégation santé peut favoriser une augmentation de la consommation de l'aliment ou de la substance et peut justifier une réévaluation du niveau d'exposition.
 - Pour que les d'aliments fonctionnels puissent avoir des effets bénéfiques sur la santé, en plus des effets nutritionnels de base, ces aliments doivent renfermer des concentrations suffisantes de substances bioactives. Certaines substances bioactives peuvent aussi avoir des effets indésirables lorsqu'elles sont ingérées en grandes quantités.

- Lorsque la consommation de substances bioactives de sources multiples augmente, les effets globaux et cumulés pourraient susciter de nouvelles préoccupations sur le plan de la santé, préoccupations liées à la dose et à des interactions auparavant inconnues. Dans les cas où l'innocuité est mise en question, il faudra établir un niveau de toxicité ou un niveau maximal sécuritaire d'adjonction de substances bioactives, ainsi que l'éventail des aliments auxquels ces substances peuvent être ajoutées.
- 2) Comme les aliments sont généralement destinés à être consommés à volonté par l'ensemble de la population, une norme rigoureuse visant l'innocuité des produits devrait fournir une assurance raisonnable qu'ils n'entraîneront aucun effet indésirable sur la santé.
- La situation diffère de celle des produits pharmaceutiques, dans le cas desquels on peut tolérer certains effets indésirables parce qu'on considère que les avantages thérapeutiques de tels produits chez un groupe de personnes en mauvaise santé sont plus importants que les risques qui y sont associés.
 - Néanmoins, il faut évaluer les avantages et les risques associés à un produit alimentaire dont la consommation à volonté par l'ensemble de la population pourrait être contre-indiquée, mais qui aurait, avec donnée à l'appui, un effet bénéfique sur la santé d'une population cible donnée.
- 3) Beaucoup d'aliments modifiés pour lesquels on propose des allégations santé correspondront à la définition des aliments nouveaux (*Règlement sur les aliments et drogues*, partie B, titre 28). Ces aliments seront traités de la même manière que les aliments nouveaux aux fins de l'établissement de l'innocuité des produits.
- Les aliments nouveaux comprennent : les aliments résultant d'un procédé qui n'a jamais été utilisé auparavant et qui engendre une transformation majeure de l'aliment^b; les aliments de consommation récente sans antécédents d'utilisation sûre en tant qu'aliments, et les aliments dérivés d'organismes qui ont été génétiquement modifiés afin d'y ajouter, d'en supprimer ou d'en modifier des caractéristiques.

4.3 Exigences en matière de données

Afin de pouvoir évaluer l'innocuité de tous les aliments visés par des allégations santé, les renseignements suivants seront exigés : a) la caractérisation du produit, notamment la composition, la source, les effets du conditionnement, le mode de préparation et la description de la modification par rapport à un produit de référence traditionnel, le cas échéant; b) les groupes cibles proposés; c) les antécédents d'utilisation sûre ou d'exposition humaine; d) l'importance nutritionnelle du produit et son rôle physiologique, y compris l'identification des groupes sensibles et les interactions possibles avec des nutriments et d'autres constituants alimentaires; e) l'utilisation prévue et son incidence sur l'exposition actuelle, compte tenu des différentes sources; f) le lien entre les expositions actuelle et prévue et les recommandations ou objectifs nutritionnels actuels; g) le devenir

^b Un changement majeur a été défini comme un changement qui place : [TRADUCTION] « l'aliment modifié à l'extérieur des limites acceptées des variations naturelles de cet aliment sur les plans de la composition, de la structure ou de la valeur nutritionnelle, ou encore des effets physiologiques généralement reconnus... ».

métabolique de la substance bioactive ou du microorganisme en cause; h) les questions pertinentes touchant l'innocuité qui découlent des données précédentes.

Les renseignements indiqués ci-dessus serviront à déterminer les autres données nécessaires à l'évaluation de l'innocuité d'un produit. On décidera du type de données exigées cas par cas, en fonction des questions d'innocuité particulières au produit. L'information sur l'élimination métabolique, le rôle physiologique, les groupes sensibles et, éventuellement, les apports maximaux sécuritaires peut être obtenue au moment de la réalisation d'études visant à établir les allégations santé. Cette information peut être utilisée dans le cadre de l'évaluation de l'innocuité du produit. S'il y a lieu, les données épidémiologiques pourront aussi être incluses dans l'évaluation.

En ce qui concerne les aliments qui ont été modifiés par l'adjonction d'une substance bioactive, il faudra peut-être évaluer l'innocuité de la substance sous sa forme isolée ainsi que dans la matrice alimentaire dans laquelle elle est présente, de façon à évaluer tout effet potentiel des interactions avec d'autres constituants alimentaires. Il est un fait reconnu que les essais portant sur des aliments complets à des doses élevées posent des problèmes.

Par ailleurs, l'interprétation des données peut s'avérer difficile en raison du déséquilibre nutritionnel. Par exemple, des doses élevées d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne sont associées à des effets indésirables lorsqu'elles sont administrées en l'absence d'un apport suffisant de vitamines antioxydantes, en particulier la vitamine E. Il sera donc utile de disposer de données sur le rôle physiologique d'une substance bioactive pour pouvoir comprendre les interactions nutritionnelles, interpréter les résultats des études sur l'innocuité et établir les conditions dans lesquelles la substance en question pourrait être utilisée.

Lorsqu'on aura acquis plus d'expérience dans la réalisation d'évaluations de l'innocuité des aliments modifiés, on pourra définir les critères permettant la catégorisation de ces aliments selon un système d'évaluation de l'innocuité. Grâce à un tel système, on pourra normaliser les types de données requises pour établir l'innocuité d'une catégorie particulière d'aliment.

4.4 Cadre proposé pour l'évaluation des données à l'appui de l'innocuité des produits

Afin d'obtenir une assurance raisonnable que les produits alimentaires vendus pour leurs effets bénéfiques spécifiques sur la santé n'aura aucun effet indésirable sur celle-ci, on veillera à ce que le type et la quantité de données requises pour étayer leur innocuité soient fonction de la nouveauté des produits et de l'incertitude quant à leur innocuité.

- 1) Dans le cas des aliments conventionnels dont l'utilisation au fil des ans permet de présumer l'innocuité, on exigera des données montrant qu'ils peuvent être intégrés, selon les niveaux recommandés, à l'alimentation de la population cible dans des conditions d'utilisation normales. Leur inclusion dans l'alimentation globale doit être conforme aux recommandations alimentaires et nutritionnelles et ne pas causer de déséquilibre nutritionnel.
- 2) Dans le cas des aliments modifiés (tels que ceux qui sont décrits dans la section « Cadre de référence »), les données doivent aussi montrer que leur inclusion dans l'alimentation, selon

les niveaux recommandés, n'entraînera aucun déséquilibre alimentaire et nutritionnel. De plus, les renseignements suivants seront exigés :

- ▶ Des données, dont la qualité et la pertinence sont acceptables, tirées de différentes sources (y compris d'études expérimentales sur les animaux et les humains), doivent étayer l'absence d'effets indésirables sur la santé (données négatives). Les données positives contradictoires laissant entrevoir la présence d'effets indésirables sur la santé doivent être expliquées.
 - ▶ Puisqu'on aura besoin de données provenant de sujets humains pour démontrer les effets bénéfiques sur la santé des produits visés par des allégations, on évaluera également la mesure dans laquelle les données humaines disponibles permettent d'étayer l'innocuité des produits. Lorsqu'on exigera de nouvelles études chez les humains pour confirmer l'absence d'effets indésirables sur la santé, c'est à ce genre de données qu'on accordera le plus de poids.
 - ▶ Les données épidémiologiques pertinentes, s'il en existe, seront-elles aussi incluses dans l'évaluation de l'innocuité. Vu que les études épidémiologiques ne permettent pas de déceler une légère augmentation du risque, à moins d'avoir été expressément conçues à cette fin, les données négatives de telles études peuvent servir à établir des estimations des apports maximaux sécuritaires qui seront comparées aux estimations établies à partir des données positives des études expérimentales.
 - ▶ Lorsque les données disponibles indiquent qu'à partir d'un certain niveau d'apport du produit à l'étude, on peut s'attendre à des effets indésirables sur la santé chez les humains, selon la nature de ces effets, il peut être indiqué d'établir un apport maximal sécuritaire. Cet apport maximal servira à évaluer la marge de sécurité en regard de l'exposition prévue à l'aliment et à la substance bioactive tant pour la population cible que pour l'ensemble de la population. Il permettra aussi de déterminer si le produit alimentaire est acceptable en tant qu'aliment ayant un effet bénéfique particulier sur la santé de la population cible.
- 3) Dans le cas des nouveaux produits fabriqués à partir de nouvelles synthèses ou sans antécédents d'utilisation sûre en tant qu'aliment, on pourra avoir recours à des études *in vitro* et à des essais sur les animaux pour vérifier et évaluer l'acceptabilité de mettre le produit à l'essai chez les humains et pour obtenir des preuves à l'appui des données provenant de sujets humains en ce qui concerne le mécanisme d'action. En plus d'être conformes aux exigences mentionnées plus haut en matière d'innocuité, les produits devront peut-être faire l'objet d'une surveillance postcommercialisation visant à garantir leur innocuité à long terme.

5. BIEN-FONDÉ DE L'ALLÉGATION

5.1 Cadre de référence

La politique de novembre 1998 sur les allégations santé recommandait l'autorisation d'allégations d'ordre structurel ou fonctionnel et d'allégations relatives à la réduction du risque. Ces

allégations peuvent être générales ou spécifiques à un produit. Les sections suivantes (5.1.1 et 5.1.2) expliquent la pertinence de ces expressions dans le contexte des exigences en matière de preuves.

5.1.1 Allégations d'ordre structurel ou fonctionnel et allégations de réduction du risque

Les descriptions suivantes d'une allégation d'ordre structurel ou fonctionnel et d'une allégation relative à la réduction du risque en ce qui concerne les produits alimentaires sont fondées sur celles fournies dans le document de politique de novembre 1998 :

Une *allégation d'ordre structurel ou fonctionnel* décrit l'effet d'un aliment ou d'un régime alimentaire sur une structure ou une fonction physiologique du corps humain^c.

Une *allégation relative à la réduction du risque* décrit le lien entre la consommation d'un aliment ou un régime alimentaire et la réduction du risque de développement d'une maladie chronique ou d'un état physiologique anormal, qui se traduit par un changement significatif d'un ou de plusieurs facteurs de risque importants reconnus comme jouant un rôle dans son développement.

Du point de vue scientifique, le maintien des fonctions physiologiques normales et la réduction du risque de développement d'une maladie peuvent être considérés comme un continuum. En ce qui concerne les éléments clés d'une approche fondée sur des preuves pour l'évaluation des allégations santé, tels que la causalité, la pertinence et la généralisabilité, la distinction des preuves requises pour ces allégations sur le plan global n'est pas vraiment justifiée. Par conséquent, les exigences en matière de preuves seront déterminées, en partie, en fonction de la nature de l'allégation, au cas par cas (pour plus détails, voir la section 5.4).

5.1.2 Allégation générale et allégation spécifique à un produit

Le document de politique de novembre 1998 décrit une l'allégation générale et une allégation spécifique à un produit comme suit :

Une *allégation générale* est une allégation qui peut s'appliquer à tout aliment ou produit alimentaire, à condition de répondre aux critères relatifs à l'allégation.

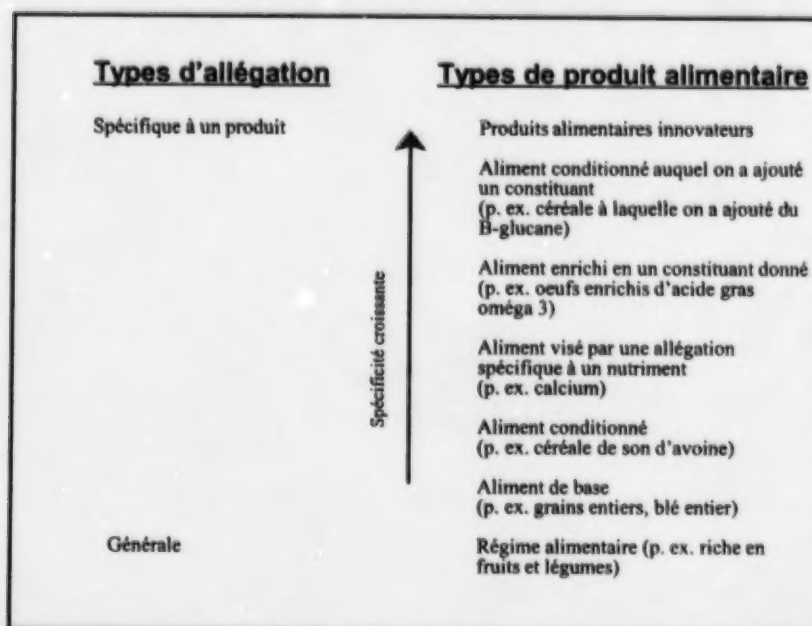
Une *allégation spécifique à un produit* est une allégation qui est faite relativement à un produit commercial particulier. Elle ne peut s'étendre à d'autres produits similaires à moins que des preuves acceptables à l'appui de l'allégation soient fournies.

Bien que ces expressions décrivent deux catégories d'allégation, elles désignent en fait une gamme plus vaste de produits qui constituent un continuum d'une spécificité croissante, allant de groupes d'aliments ou d'habitudes alimentaires à des produits commerciaux innovateurs en raison de leur formulation ou de leur conditionnement particulier (figure 2).

^c Il est interdit d'utiliser une allégation d'ordre thérapeutique, voulant qu'un produit puisse guérir, traiter, atténuer ou prévenir une maladie, en tant qu'allégation d'ordre structurel ou fonctionnel pour les aliments.

Pour ce qui est des exigences en matière de preuves, la spécificité du produit visé par l'allégation servira à déterminer le type de preuve exigée (section 5.4).

Figure 2
Types d'allégation et types de produit alimentaire



Il a été question d'utiliser les allégations spécifiques à un produit pour encourager le secteur privé de la recherche et du développement à produire les données requises à l'appui des allégations santé. À cet effet, une classification selon trois catégories a été proposée :

- ▶ Allégations liées au régime alimentaire ou à un groupe d'aliments;
- ▶ Allégations spécifique à un aliment ou à une substance, fondées sur un aliment ou une substance en particulier, y compris un produit général, un ingrédient ou un nutriment;
- ▶ Allégations spécifiques à un produit (c.-à-d. spécifique à un produit commercial).

Le tableau 1 et les notes explicatives ci-après ont pour objet d'expliquer les distinctions et les liens entre le type d'allégation, les exigences en matière d'études spécifiques à un produit et le fondement de l'autorisation d'une allégation santé.

Tableau 1**Liens entre le type d'allégation, les exigences en matière d'études spécifiques à un produit et le fondement de l'autorisation de l'allégation**

	Allégations liées au régime alimentaire ou à un groupe d'aliments	Allégations spécifiques à un aliment ou à une substance	Allégations spécifiques à un produit^a
Exigences en matière d'études spécifiques à un produit^b	Sans objet.	Généralement exigées.	Exigées dans tous les cas.
Fondement de l'autorisation de l'allégation	Satisfaction des critères préétablis. ^c	Satisfaction des critères préétablis ou autorisation spécifique au produit.	Autorisation spécifique au produit.

^a Les allégations spécifiques à un produit ne supposent pas l'exclusivité de l'allégation santé (c.-à-d. qui empêcherait d'autres fabricants d'utiliser une allégation similaire pendant une certaine période), question qui ne fait pas l'objet du présent document. Toutefois, le fait d'exiger des études spécifiques au produit pour toutes les allégations spécifiques à un produit permettrait d'établir le bien-fondé des allégations et d'éviter que des allégations similaires soient utilisées pour des produits n'ayant pas été soumis à des tests.

^b Il est prévu que, dans la plupart des cas, des études spécifiques au produit initial seront exigées pour étayer les allégations santé visant des aliments. Cela signifie que les fabricants seront tenus de fournir des données spécifiques au produit pour étayer leurs allégations santé, sauf dans les situations suivantes :

- Lorsque l'allégation est liée à un régime alimentaire ou à un groupe d'aliments (de telles allégations peuvent être fondées sur des données générales, c.-à-d. sur la littérature accessible au public), ou
- Lorsque le fabricant peut justifier que la matrice alimentaire ou le conditionnement de l'aliment (p. ex. une différence mineure dans la composition du produit par rapport à un produit antérieurement approuvé) ne modifie en rien l'effet bénéfique (l'efficacité) sur la santé de l'ingrédient ou de la substance bioactive contenus dans l'aliment.

Des études spécifiques à un produit peuvent aussi être exigées lorsque l'allégation est fondée sur un nutriment connu (p. ex. une vitamine ou un minéral). Dans ce cas, le fabricant devra fournir des données prouvant la biodisponibilité du nutriment. L'ampleur des données requises dépendra de la nature et de la forme de l'aliment ou du nutriment, ainsi que de l'apport total quotidien prévu, toutes sources confondues.

Les lois touchant la protection des renseignements exclusifs s'appliqueront à toutes les données des études spécifiques à un produit.

Le fait d'inclure le nom commercial du produit dans l'allégation peut être acceptable dans la mesure où cela ne porte pas les consommateurs à attribuer de façon erronée des bienfaits uniques à ce produit. Des études spécifiques au produit seront exigées à l'appui de l'allégation et les données fournies devront montrer que l'effet bénéfique est spécifique au produit spécialement élaboré par l'entreprise.

^c Il n'y aurait pas lieu de restreindre l'utilisation d'allégations santé liées au régime alimentaire ou à un groupe d'aliments. Ces allégations seront autorisées pour tout aliment satisfaisant aux critères établis pour l'allégation.

5.1.3 Efficacité théorique et efficacité réelle du produit

Deux aspects doivent être pris en considération lorsqu'il s'agit d'établir le bien-fondé des allégations santé :

- ▶ Le produit peut-il produire l'effet allégué (efficacité théorique)?
- ▶ Le produit produit-il l'effet allégué (efficacité réelle)?

L'efficacité théorique a trait à l'effet souhaité d'un produit dans des conditions idéales (comme les conditions pouvant être reproduites dans le cadre d'essais de courte durée avec un régime alimentaire contrôlé et faisant appel à des sujets répondant aux critères de l'étude), tandis que l'efficacité réelle rend compte de l'effet réel d'un produit dans des conditions ordinaires chez l'ensemble de la population. L'efficacité théorique est généralement une surestimation de l'efficacité réelle. Par exemple, un analogue de macronutriment peut avoir une valeur énergétique réduite, mais cela ne signifie pas pour autant que l'apport énergétique total de l'ensemble du régime alimentaire sera réduit. Si cet analogue a également des effets indésirables sur la nutrition ou la santé, ce dernier aspect de son efficacité devient essentiel pour soupeser les avantages et les risques pour la santé¹⁻⁵.

Il peut s'avérer difficile d'évaluer l'efficacité réelle d'un produit alimentaire en raison de la multitude de constituants et d'interactions dans la globalité de l'alimentation. Selon la nature et les antécédents d'utilisation d'un produit, on disposera de plus ou moins de données sur ses effets à long terme sur la santé. Dans le cas d'aliments ou d'ingrédients alimentaires conventionnels, utilisés depuis longtemps, les données sur le produit peuvent être tirées d'études épidémiologiques d'observation. Dans le cas de nouveaux produits, des essais non contrôlés simulant les conditions normales d'utilisation peuvent permettre d'évaluer l'efficacité réelle du produit. Des modèles peuvent s'avérer utiles pour évaluer l'efficacité réelle d'une stratégie d'intervention visant à réduire le risque de maladies². *Nous incitons les intéressés à faire des suggestions quant à la façon d'assouplir les exigences en matière de preuves établissant l'efficacité réelle d'un produit.*

5.2 Processus d'élaboration de normes de preuve du bien-fondé d'une allégation

Afin d'évaluer le niveau de preuve qui serait approprié pour les allégations relatives aux effets des aliments sur la santé, nous avons examiné une série de normes et de classifications de niveau de preuve utilisées dans le cadre d'applications réglementaires, préventives et cliniques. L'examen des applications réglementaires a consisté à compiler et à évaluer les critères et les exigences en matière de preuves fixés par d'autres pays pour les allégations santé visant les aliments⁶⁻¹⁵, les médicaments^{16,17} ainsi que les herbes médicinales et les substances végétales¹⁸⁻²⁰.

Nous avons également examiné l'approche fondée sur les preuves utilisée pour l'élaboration de politiques et de lignes directrices servant à l'évaluation des mesures de santé préventives, de la pratique clinique et des technologies de la santé^{4,21-25}. L'application de l'approche fondée sur des preuves a évolué au cours de la dernière décennie. Lorsqu'on la combine à des techniques perfectionnées plus récentes^{4,24,25}, à l'examen systématique²⁶⁻²⁸ et à des règles explicites de prise de décisions^{29,30}, l'approche fondée sur des preuves mise au point par le Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique peut servir de base à l'élaboration d'un cadre d'évaluation pour les allégations relatives aux effets des aliments sur la santé.

La section suivante (5.3) décrit brièvement les éléments clés qui constituent la base du cadre d'évaluation fondé sur des preuves proposé dans ce document, cadre inspiré en partie du modèle conçu par le Groupe d'étude canadien et modifié par d'autres. La section 5.4 décrit le cadre à trois volets proposé pour les normes de preuve relatives à l'évaluation du bien-fondé des allégations santé visant les aliments [adapté de Gordis et coll., Carruthers et coll., Weed, CEPA/FPAC Working Group on Air Quality Objectives and Guidelines^{24,31-33} et d'autres publications ayant fait partie de l'analyse documentaire^{4,21-30}].

5.3 Approche fondée sur des preuves

5.3.1 Totalité des preuves

Une allégation santé doit être fondée sur la totalité des données scientifiques disponibles se rattachant à l'objet de l'allégation. Ainsi, toutes les données liées à l'allégation sont prises en considération, et non pas seulement celles qui appuient l'allégation. Les données scientifiques sont des données tirées d'études bien conçues, menées conformément aux méthodes et principes scientifiques généralement reconnus.

Lorsqu'il s'agit de comprendre les liens entre l'alimentation et les maladies, aucune étude ne peut être considérée à elle seule comme faisant autorité³⁴. La valeur des preuves (données) scientifiques repose sur la valeur collective de différentes démarches, entre autres l'analyse chimique, les épreuves *in vitro*, les études sur l'animal ainsi que les études expérimentales et les études d'observation chez les humains³⁵. Chaque démarche permet d'obtenir différents types de renseignements. Pour élaborer des preuves concluantes à l'appui d'une allégation santé, il est essentiel de comprendre les forces et les limites de chacune des démarches et de combler les lacunes.

5.3.2 Causalité

En établissant un lien entre un effet bénéfique et une substance bioactive ou un produit particulier, une allégation santé laisse entendre que l'effet bénéfique est attribuable à la substance bioactive ou au produit. Il faut donc obtenir des données à l'appui d'un lien causal ou étiologique entre le produit ou la substance bioactive et l'effet bénéfique, indépendamment d'autres facteurs connexes (facteurs de confusion).

Les études ne sont pas toujours en mesure d'établir une relation causale entre un agent ou une intervention et un effet sur la santé; tout dépend de leur méthodologie. Les études expérimentales comparatives sont les plus efficaces lorsqu'il s'agit de démontrer une relation de cause à effet. Les études d'observation (études de cohorte prospectives ou études cas-témoins) sont plus limitées parce que les groupes d'intervention ne sont pas formés de façon aléatoire et en raison de l'absence de pondération pour tenir compte des facteurs de confusion.

Pour accroître l'utilité des données épidémiologiques d'observation, Bradford Hill³⁶ a élaboré des critères permettant d'étayer une relation causale au niveau de la population à partir de ce genre de données. Ces critères, qui ont été subséquemment révisés par d'autres chercheurs, sont généralement acceptés³⁷. Un jugement éclairé et l'application rigoureuse des critères de Hill peuvent permettre de conclure à une relation causale entre un facteur de risque ou une intervention et un effet sur la santé.

5.3.3 Qualité de l'étude

La qualité de l'étude est une notion complexe, difficile à définir. Elle peut englober la conception, le protocole, l'analyse et la validité externe, ainsi que l'interprétation des résultats³⁸. Lorsqu'on examine les données, il faut porter son attention sur l'exhaustivité de la description des méthodes de mesure et leur pertinence, l'intervention faisant l'objet de l'évaluation, le caractère adéquat de la taille de l'échantillon et les caractéristiques de l'échantillon étudié.

5.3.4 Pertinence et généralisabilité

Par pertinence des données, on entend l'applicabilité des données à leur destination. Dans le cas des allégations relatives à la réduction du risque de certaines maladies liées à l'alimentation, ou de certains états de santé indésirables, les résultats d'études d'observation bien menées et d'une durée suffisante chez les humains, fondées sur un échantillon dont la taille est adéquate, peuvent être plus pertinents et plus généralisables que ceux d'études métaboliques extrêmement bien contrôlées portant sur un petit échantillon de sujets choisis selon des critères rigoureux. Par ailleurs, il n'est pas toujours possible d'appliquer les résultats d'une étude portant sur des sujets à risque élevé de maladie à des sujets à faible risque, ou vice versa³⁹. Dans le contexte de la nutrition, les quantités d'aliment devant être consommées pour obtenir l'effet bénéfique allégué ne doivent pas dépasser les limites possibles dans le cadre de l'alimentation quotidienne.

5.3.5 Approche systématique

Vu que les allégations santé doivent être fondées sur la totalité des preuves scientifiques se rattachant à l'objet de l'allégation, il est recommandé d'employer une approche systématique ou méthodique pour évaluer des preuves similaires à celles qui sont utilisées à d'autres fins⁴⁰. Une approche systématique a pour but de s'assurer que toutes les données qui se rattachent à la question faisant l'objet de la recherche sont prises en considération et que les conclusions tirées des meilleures données sont justifiées^{27-29,40}.

L'approche systématique de l'évaluation des données scientifiques comprend les grandes étapes suivantes :

- ▶ examen systématique et/ou méta-analyse des données disponibles;
- ▶ application de règles ou établissement d'une hiérarchie des données scientifiques en fonction de la méthodologie de l'étude et des types de données;
- ▶ application de critères et de poids pour évaluer la causalité.

Lorsqu'on évalue des données scientifiques, il importe de définir explicitement, dès le départ, les questions particulières auxquelles il faudra répondre et les résultats à évaluer^{26,29}. Au moment de prendre une décision à partir des données, il faut énoncer clairement les hypothèses fondées sur une théorie, l'expérience ou une opinion²⁹.

On peut employer une approche systématique pour évaluer des données antérieures à l'appui d'une allégation santé fondée sur un régime alimentaire, un aliment particulier ou une substance bioactive, consommés pendant une période suffisamment longue et par d'importants groupes de la population. Toutefois, même dans le cas d'un produit innovateur ou nouveau, une analyse

systématique des publications qui ont guidé sa mise au point en vue d'obtenir l'effet bénéfique escompté pourra aussi s'avérer utile pour évaluer le bien-fondé de l'allégation visant le produit.

5.3.6 Niveau de certitude

Pour garantir la crédibilité des allégations santé, on doit être absolument certain du bien-fondé de l'allégation. Autrement dit, on doit disposer de suffisamment de données pour éviter que le bien-fondé de l'allégation ne soit remis en question par les découvertes ou les progrès de la science, bien que les connaissances sur la nature exacte du lien entre une substance ou un produit et une maladie ou un état de santé puissent évoluer avec le temps¹⁵. On a également besoin de données fiables établissant que l'effet bénéfique allégué est important, spécifique et pertinent pour la santé de la population visée. L'effet bénéfique pour la santé doit donc être mesuré au moyen de méthodes validées.

Certains ont proposé que la solidité des preuves exigées pour les allégations d'ordre structurel ou fonctionnel ou les allégations relatives à la réduction du risque pouvait être inférieure à celle des preuves exigées pour des allégations relatives au traitement d'une maladie en ce qui concerne le niveau de certitude de l'effet sur la santé escompté. Néanmoins, puisque ces allégations pourraient avoir sur la santé de la population des répercussions plus grandes que celles engendrées par l'utilisation de produits thérapeutiques par des individus, il ne serait pas justifié d'établir pour les premières des normes de preuves moins rigoureuses. De plus, contrairement aux produits thérapeutiques, qui peuvent être utilisés pendant une période donnée pour une affection bien précise (souvent sous surveillance médicale), les produits censés promouvoir la santé et réduire le risque de maladie seront utilisés pendant longtemps (et vraisemblablement sans les conseils d'un professionnel).

Les allégations santé visant les aliments peuvent servir à véhiculer des messages importants concernant la santé. La confiance du public à l'égard des messages relatifs à la santé ne doit pas être ébranlée par des allégations santé reposant sur des données douteuses. Les allégations santé sont généralement plus spécifiques en ce qui concerne l'aliment, ou la substance bioactive contenue dans l'aliment, et l'effet bénéfique sur la santé que les recommandations générales sur la nutrition. Les recommandations générales sur la nutrition ont pour objet de promouvoir la santé en général par une modification des habitudes alimentaires globales, alors que les allégations santé soutiennent que des aliments, des substances bioactives ou des régimes alimentaires particuliers ont des effets bénéfiques sur la santé. Lorsque ces allégations sont associées à des produits alimentaires par le biais de l'étiquetage ou de la publicité, elles ont pour but de promouvoir la consommation de ces produits. Par conséquent, la spécificité des allégations santé exigerait un niveau de preuves supérieur que celui exigé pour les messages généraux sur la nutrition ou l'alimentation.

5.4 Cadre à trois volets proposé pour l'évaluation des données à l'appui du bien-fondé d'une allégation

Pour évaluer le bien-fondé des allégations relatives aux effets des aliments sur la santé, Santé Canada propose un cadre à trois volets, qui consiste à :

I Évaluer, au moyen d'une approche systématique, la solidité des preuves à l'appui d'un rapport de causalité entre l'aliment ou la substance bioactive (agent) et l'effet bénéfique allégué (résultat) :

Étape 1 Catégoriser les preuves en fonction de la méthodologie et de la qualité de l'étude.

Étape 2 Évaluer le rapport de causalité entre l'agent et le résultat clinique.

Étape 3 Évaluer la solidité des preuves en fonction des critères suivants :
- catégorie de l'étude (méthodologie) et qualité de l'étude (d'après l'étape 1)
- mesure dans laquelle les critères de causalité sont satisfaits (d'après l'étape 2);

II Déterminer si la solidité des preuves est suffisante pour étayer l'allégation, compte tenu de la nature de l'allégation;

III Déterminer si la totalité des preuves fournit l'information voulue pour caractériser le lien entre l'effet bénéfique allégué et l'aliment ou la substance bioactive.

Volet 1 Évaluer la solidité des preuves au moyen d'une approche systématique

Étape 1 Catégoriser les preuves en fonction de la méthodologie et de la qualité de l'étude

La catégorisation suivante des études indique, de façon générale et, par ordre décroissant, le poids de la preuve qui sera attribué au moment de l'évaluation de la solidité des preuves à l'appui d'une allégation santé, sous réserves des points expliqués à la section 5.3 plus haut. Dans chaque catégorie de méthodologie d'étude, on énumère les études par ordre décroissant de qualité. D'autres critères essentiels à la détermination de la qualité de l'étude sont indiqués à la fin de cette étape.

Critères essentiels à la détermination de la qualité de l'étude selon la catégorie de l'étude

Études expérimentales chez les humains : essais

(Interventions planifiées avec répartition contemporaine des sujets dans les groupes de traitement et de non-traitement.)

- A. Essais randomisés contrôlés contre placebo, à double insu, ayant une puissance suffisante et ayant fait l'objet d'une bonne analyse.
- B. Essais randomisés, mais absence d'insu.
- C. Essais non randomisés avec bon contrôle des variables de confusion, bien menés sous d'autres aspects.

- D. Essais randomisés mais présentant des lacunes sur le plan de l'exécution ou de l'analyse (puissance insuffisante, pertes importantes au niveau du suivi, randomisation douteuse, analyse avec exclusions).
- E. Essais non randomisés présentant des lacunes sur le plan de l'exécution ou de l'analyse.

Études d'observation chez les humains : études de cohortes prospectives ou études cas-témoins

- A. Hypothèse formulée avant l'analyse, bonnes données, prise en compte des facteurs de confusion.
- B. Comme ci-dessus, mais hypothèse non formulée avant l'analyse.
- C. *Post hoc*, avec problème(s) au niveau des données ou de l'analyse.

On considère généralement qu'une étude de cohortes prospective convient mieux qu'une étude cas-témoins pour étayer un rapport de causalité. L'acceptabilité des preuves reposant principalement sur des études cas-témoins sera déterminée en fonction de la solidité de la totalité des preuves telle qu'évaluée selon la mesure dans laquelle les critères énumérés à l'étape 2 sont respectés.

Examens systématiques

- A. Biais évités dans le choix des études (fondé sur des critères d'inclusion et d'exclusion clairement énoncés).
- B. Conclusion étayée par les données et l'analyse présentées.
- C. Recherche exhaustive de données.
- D. Évaluation des biais de publication (p. ex. nombreuses petites études faisant ressortir un effet positif).
- E. Évaluation de la validité de chaque étude recensée.

Si une méta-analyse est effectuée, elle doit aussi satisfaire aux critères d'examen systématique énoncés ci-dessus, en plus de confirmer que la combinaison des données est justifiée.

Lorsque des avis d'experts ou des rapports de comités d'experts sont utilisés pour étayer les allégations santé, ils doivent aussi satisfaire aux critères d'examen systématique énumérés ci-dessus. Lorsqu'il existe plusieurs rapports sur un même sujet, rédigés par différents groupes d'experts, leurs conclusions et recommandations doivent concorder. Les opinions exprimées par des groupes d'experts et dans les rapports publiés ont plus de poids que celles d'experts s'exprimant individuellement.

Autres études expérimentales

Les études sur l'animal et les études *in vitro* peuvent être considérées comme des études qui fournissent des données à l'appui des allégations. Dans certains cas, lorsque les données sur les humains sont limitées, on peut accorder un poids approprié à un modèle animal bien accepté ou validé. Cependant, les études sur l'animal ou les études *in vitro* ne seront en aucun cas considérées à elles seules comme suffisantes pour étayer un rapport de causalité pertinent entre un agent et un effet bénéfique sur la santé humaine.

Autres études d'observation chez les humains

Les études de cohorte historiques (rétrospectives), les études transversales et les études écologiques ne conviennent généralement pas à l'établissement d'un lien temporel entre un agent et un résultat

clinique. Les rapports de cas, qui ne font pas l'objet d'un contrôle approprié, ne constituent pas non plus des preuves valables à l'appui d'allégations santé.

Autres critères essentiels à la détermination de la qualité d'une étude

Plusieurs questions relatives à la qualité doivent être prises en considération lors de l'examen des preuves, notamment :

- la validité et la pertinence de la méthode de mesure de l'agent et du résultat (y compris la validité de tout biomarqueur utilisé);
- l'exhaustivité de la description de la méthodologie de l'étude;
- le caractère adéquat de la taille de l'échantillon;
- la mesure dans laquelle les caractéristiques de l'échantillon étudié et de l'intervention évaluée ont été décrites, *et*
- la représentativité de l'échantillon de l'étude en ce qui concerne la population cible.

Une étude peut être bien conçue et menée de façon exemplaire (validité interne), mais si l'échantillon étudié est un échantillon inhabituel ou choisi avec trop de rigueur, il est possible que les résultats ne soient pas généralisables (validité externe). On devra tenir compte de ce facteur lorsqu'on déterminera si les preuves étayent l'utilisation d'une allégation relative aux effets d'un produit alimentaire sur la santé pour une population cible particulière.

Étape 2 Évaluer le rapport de causalité entre l'agent et l'effet sur la santé

Ces critères peuvent être appliqués à une catégorie d'étude ou à l'ensemble des catégories d'étude – plus il y aura concordance dans une catégorie ou dans l'ensemble des catégories d'étude, plus la totalité des preuves seront fortes.

Critères essentiels de causalité

Tous les critères essentiels doivent être satisfaits pour étayer des allégations santé.

- A. **Concordance** : Les études isolées font rarement autorité. Les résultats d'étude qui sont répétés dans différentes populations et par différents chercheurs ont plus de poids que ceux qui ne le sont pas. Si les résultats des études ne concordent pas, il faut en donner les raisons.
- B. **Ampleur d'un effet** (dans des études expérimentales) **ou force d'une association** (dans des études d'observation) : on peut juger de l'ampleur d'un effet d'après la modification de l'effet par comparaison au groupe témoin (importance de l'effet) et la signification statistique ou physiologique de la différence entre le groupe ayant bénéficié de l'intervention et le groupe témoin. On mesure habituellement la force de l'association d'après la mesure dans laquelle le risque relatif ou le rapport des cotes s'écarte de 1. Dans le cas d'interventions préventives, un risque relatif ou un rapport des cotes inférieur à 1 et un intervalle de confiance ne comprenant pas la valeur 1 (ou un seuil de signification statistique élevé) indiqueraient une forte association. Des relations faibles peuvent être minées par des facteurs de confusion et refléter une mesure insatisfaisante de l'exposition ou de l'effet.

- C. **Probabilité** : On doit démontrer l'existence d'un lien statistique.
- D. **Lien temporel** : On ne peut considérer qu'un agent a un effet causal sur une fonction ou une structure du corps, ou sur la réduction du risque d'une maladie ou d'une anomalie, que s'il a été utilisé avant l'observation de l'effet sur une fonction ou une structure ou avant que la maladie ou l'anomalie ne se développe.
- E. Il ne devrait pas y avoir de **preuves divergentes de solidité égale**.

Critères de causalité à l'appui

Ce ne sont pas tous les critères qui doivent être satisfaits; cependant, plus nombreux sont les critères satisfaits, plus solides sont les preuves.

- F. **Relation dose-effet** : si un agent est bénéfique ou si un facteur est effectivement la cause d'une maladie, habituellement (mais non pas invariablement), plus la dose de l'agent ou de l'exposition sera grande, plus l'effet bénéfique ou le risque de maladie sera grand. Une telle relation dose-effet n'est pas toujours manifeste car beaucoup de relations biologiques importantes sont dichotomiques et atteignent un niveau seuil sur le plan des effets observés.
- G. **Annulation ou suppression des effets** : si un agent produit un effet bénéfique, il devrait alors annuler un facteur de risque ou un état de santé indésirable (dans le cas, par exemple, où la prévention de l'apparition d'un facteur de risque ou d'un état de santé indésirable ne peut être démontrée chez les humains pour des raisons d'ordre éthique). De la même façon, si un agent a un effet bénéfique, on peut s'attendre alors à ce que ce dernier soit supprimé lorsqu'on cesse d'utiliser l'agent dans une population donnée (sauf en cas d'effet rémanent). Dans certains cas, on peut avoir besoin d'études de longue durée indiquant que l'effet n'est pas transitoire.
- H. **Plausibilité sur le plan biologique** : un mécanisme biologiquement plausible devrait permettre d'expliquer pourquoi il faut s'attendre à un tel effet ou à une telle relation.
- I. **Autres explications** (variables de confusion) : la mesure dans laquelle d'autres explications (dues à des variables de confusion non contrôlées ou à d'autres artéfacts méthodologiques) ont été examinées est un critère important lorsqu'on veut déterminer s'il y a un rapport de causalité.
- J. **Spécificité de l'effet** : la mesure dans laquelle on peut démontrer la précision de l'association entre l'exposition et l'agent (est-ce que la cause X n'entraîne que l'effet Y?).
- K. **Spécificité de la cause** : est-ce que la cause X seulement entraîne l'effet Y?
- L. **Cohérence** : peut-on observer l'effet dans divers résultats connexes, comme on pourrait s'y attendre?

Étape 3 Évaluer la solidité des preuves

Afin de pouvoir établir un lien entre la solidité des preuves et le bien-fondé d'une allégation, nous proposons de classer la solidité des preuves selon deux catégories : acceptable ou insuffisante. Le tableau 2 présente un résumé des deux types de preuves acceptables (Type 1 et Type 2) classées selon les critères suivants : catégorie de l'étude (méthodologie) et qualité de l'étude (d'après l'étape 1), et mesure dans laquelle les critères de causalité sont satisfaits (d'après l'étape 2). Un résumé des preuves considérées insuffisantes est également présenté au tableau 2.

Tableau 2
Preuves acceptables et preuves insuffisantes

	Preuves acceptables	Preuves insuffisantes
Catégorie et qualité de l'étude (voir description à l'étape 1)	<p>Des études chez les humains doivent servir à étayer les allégations santé. Selon le type d'allégation santé, deux types de preuves fondées sur des études sur les humains seront prises en considération :</p> <ul style="list-style-type: none">► Type 1: études essentiellement expérimentales sur les humains.► Type 2: combinaison d'études expérimentales et d'études d'observation chez les humains et d'examens systématiques de qualité acceptable ayant fait l'objet d'un rapport (idéalement, satisfaisant aux critères A-D). <p>Les études spécifiques à un produit doivent atteindre le niveau de qualité suivant :</p> <ul style="list-style-type: none">► Études expérimentales chez les humains : niveaux A-C.► Études d'observation chez les humains (prospectives et cas-témoins) : niveau A. <p>Les études tant générales que spécifiques à un produit doivent satisfaire aux autres critères essentiels de qualité.</p>	<p>Preuves constituées essentiellement des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">► Études expérimentales chez les humains, niveaux D-E.► Études d'observation, niveaux B-C.► Examens systématiques de qualité inacceptable.► Études sur l'animal ou études <i>in vitro</i> seulement.► Études historiques (rétrospectives) de cohortes, études transversales et écologiques ou rapports de cas seulement.

Tableau 2 (suite)
Preuves acceptables et preuves insuffisantes

	Preuves acceptables	Preuves insuffisantes
Critères de causalité (voir description à l'étape 2)	Les preuves satisfont à tous les critères essentiels de causalité.	Preuves de toute catégorie de qualité acceptable ne satisfaisant pas à tous les critères essentiels de causalité.
Autres		<p>Études de toute catégorie de qualité acceptable ne satisfaisant pas au critère de pertinence ou de généralisabilité.</p> <p>Preuves moyennement concluantes ou concluantes voulant que l'agent ait un effet contraire à l'effet allégué.</p>

Volet II Déterminer si la solidité des preuves est suffisante pour étayer l'allégation

Pour déterminer le bien-fondé d'une allégation, il faut tenir compte de la solidité de la totalité des preuves exigées (y compris le nombre d'études) par rapport à la nature de l'allégation. La nature de l'allégation est définie en fonction des éléments suivants :

- l'effet bénéfique de l'aliment ou de la substance bioactive sur la santé, tel qu'il est énoncé;
- le type d'effet bénéfique (l'accent est-il mis sur le maintien et la promotion de la santé ou sur la réduction du risque de maladie ou d'état de santé indésirable? L'effet est-il perceptible pour les consommateurs?);
- la spécificité de l'allégation en ce qui concerne la substance bioactive ou l'effet bénéfique sur la santé (p. ex. le terme β -carotène est plus spécifique que les termes fruits et légumes; la marque X est plus spécifique qu'un nutriment ou une substance Y; la réduction du risque d'ostéoporose est plus spécifique que la santé des os);
- la population ciblée par l'allégation (l'ensemble de la population ou des groupes particuliers);
- les répercussions potentielles de l'allégation (l'allégation peut-elle induire les consommateurs en erreur en les incitant à s'auto-diagnostiquer ou à s'auto-traiter? Quelles seraient les répercussions possibles si l'allégation n'était pas fondée?);
- la nouveauté du lien allégué entre l'agent et l'effet bénéfique sur la santé (p. ex. on considérera qu'une allégation touchant l'effet bénéfique des fibres alimentaires sur la fonction immunitaire aura un caractère plus « nouveau » qu'une allégation touchant leur effet favorable sur la régularité intestinale).

Toutes les allégations santé seront évaluées cas par cas, suivant les lignes directrices énoncées plus haut. Plus l'aliment ou la substance deviendra spécifique, plus il faudra accorder d'importance au contrôle dans la méthodologie de l'étude et, par conséquent, plus on accordera de poids aux études expérimentales chez les humains.

La norme suivante est présentée à titre d'orientation générale seulement :

- ▶ Dans le cas des *allégations spécifiques à un produit*, on exigera des preuves de type 1.
- ▶ Dans le cas des *allégations spécifiques à un aliment ou une substance*, on exigera généralement des preuves de type 1.
- ▶ Dans le cas des *allégations liées au régime alimentaire ou à un groupe d'aliments*, on exigera des preuves de type 1 ou de type 2. On montrera une certaine souplesse en évaluant le bien-fondé des preuves.

Les preuves de type 1 et de type 2 sont expliquées au tableau 2.

Volet III Déterminer si la totalité des preuves fournit l'information voulue pour caractériser le lien entre l'effet allégué et l'aliment ou la substance bioactive

On considérera qu'une allégation relative aux effets d'un aliment sur la santé est fondée si elle satisfait à la norme voulue en matière de preuves acceptables pour l'établissement d'un lien de causalité entre l'aliment ou la substance bioactive et l'effet bénéfique sur la santé et si la totalité des preuves fournit l'information voulue pour caractériser le lien causal.

La totalité des preuves devrait permettre de répondre aux questions particulières suivantes permettant de caractériser le lien causal :

- ▶ Le produit peut-il produire l'effet bénéfique allégué dans des conditions idéales (maîtrisées)?
- ▶ Le produit produit-il l'effet bénéfique allégué dans des conditions normales d'utilisation ou, à tout le moins, y a-t-il lieu de croire que, dans des conditions libres, l'aliment ou la substance bioactive sera consommé(e) dans les quantités requises pour produire l'effet bénéfique sans avoir de répercussions négatives sur l'alimentation?
- ▶ Quelle est l'ampleur de l'effet bénéfique ou de la réduction du risque?
- ▶ L'effet bénéfique est-il durable? (c.-à-d. qu'il ne doit pas s'agir d'une réaction transitoire d'adaptation dont l'effet diminue avec le temps)
- ▶ Quelle quantité de l'aliment ou de la substance bioactive est-il recommandé d'ingérer pour obtenir l'effet bénéfique?
- ▶ Comment mesure-t-on la quantité ingérée de l'aliment ou de la substance bioactive faisant l'objet de l'allégation?
- ▶ Qui profitera de cet effet bénéfique?

Renseignements facultatifs

- ▶ Quelles sont les répercussions potentielles sur la santé de la population?
- ▶ Comment l'effet est-il produit? (Un mécanisme biologiquement plausible aide à renforcer les preuves et l'utilisation de biomarqueurs, même si le mécanisme exact est inconnu.)
- ▶ Combien de temps s'écoule-t-il entre la consommation de l'aliment ou de la substance bioactive et l'apparition de l'effet bénéfique? (Cette information permet de déterminer si la durée d'une étude est suffisante pour qu'on puisse déceler l'effet voulu.)

Pour déterminer l'acceptabilité d'un produit alimentaire auquel on associe un effet bénéfique sur la santé, on se basera non seulement sur le bien-fondé de l'allégation concernant l'effet bénéfique de l'aliment ou de la substance bioactive en cause, mais également sur la conformité du produit aux lois, règlements et lignes directrices applicables et sur l'observance des principes directeurs régissant la formulation d'une allégation santé (section 2), sur l'évaluation de l'innocuité du produit (section 4) et sur la capacité du fabricant d'en assurer la qualité (section 6). La décision finale sur l'acceptabilité du produit alimentaire visé par une allégation sera prise en tenant compte de la gestion des risques (section 7.3).

5.5 Mesure des effets bénéfiques sur la santé et de l'apport alimentaire : utilisation de biomarqueurs

5.5.1 Cadre de référence

L'une des principales façons d'établir le bien-fondé d'une allégation santé consiste à obtenir, en utilisant des biomarqueurs appropriés, des mesures fiables tant des effets bénéfiques allégués sur la santé que de la quantité consommée d'un produit ou d'une substance bioactive responsable de l'effet bénéfique. Un biomarqueur, ou marqueur biologique, est [TRADUCTION] « une structure ou un processus mesuré de toute entité biologique, y compris les molécules, les cellules, les tissus, les organes, les systèmes organiques ou les organismes entiers », selon la définition générale qui en a été donnée par Clydesdale⁴¹. Pour étayer les allégations relatives aux effets des aliments sur la santé, trois types de biomarqueurs sont particulièrement pertinents :

- 1) Marqueurs cliniques de substitution (à l'appui des allégations de réduction du risque).
- 2) Biomarqueurs associés à l'atteinte d'un niveau optimal de santé et à une croissance et à un développement normaux (pour les allégations d'ordre structurel ou fonctionnel).
- 3) Biomarqueurs de l'apport alimentaire ou de l'exposition.

L'élaboration, la validation et l'acceptation de biomarqueurs appropriés, en particulier des marqueurs cliniques de substitution, sont des activités cruciales pour l'avancement des connaissances scientifiques sur les aliments fonctionnels et pour l'appui des allégations santé⁴¹⁻⁴³. Les marqueurs cliniques de substitution peuvent réduire le temps nécessaire pour déceler un effet, aider à déterminer le moment opportun de l'intervention pour réduire le risque de maladie et permettre d'effectuer des essais sur l'intervention lorsqu'il est impossible ou contraire à l'éthique de mesurer l'apparition des maladies elles-mêmes. Les mesures biologiques de l'apport alimentaire peuvent s'avérer plus fiables que les évaluations nutritionnelles traditionnelles qui sont fondées essentiellement sur des méthodes d'auto-déclaration reposant sur la capacité du sujet de se souvenir avec précision de toute l'information ou de la consigner fidèlement.

Le présent document sera axé sur l'utilisation de marqueurs cliniques de substitution et de biomarqueurs de l'apport alimentaire pour étayer les allégations santé. En ce qui concerne l'utilisation de biomarqueurs associés à la santé optimale et à la croissance et au développement normaux pour étayer les allégations d'ordre structurel ou fonctionnel, les recherches devront être poussées plus loin.

Pour les études portant sur des sujets qui sont exposés à un risque de maladie et qui pourraient tirer profit d'une intervention, d'autres types de marqueurs biologiques, notamment les biomarqueurs génétiques et moléculaires, pourraient également s'avérer utiles.

Compte tenu des connaissances actuelles sur les liens entre l'alimentation et la santé, on peut s'attendre à ce que, dans un proche avenir, les principales catégories d'allégations santé étayées par des données probantes soient basées sur des paramètres biologiques. Bien qu'il existe des méthodes valables de mesure des marqueurs comportementaux et psychologiques, pour le moment, il n'y a généralement pas d'effets comportementaux et psychologiques bien établis dans le cas des aliments.

5.5.2 Critères généraux pour tous les biomarqueurs

Tous les marqueurs doivent satisfaire à certains critères⁴³⁻⁴⁵; ils doivent :

- ▶ être clairement liés au phénomène en cause dans le processus biologique faisant l'objet de l'étude;
- ▶ représenter des résultats relativement immédiats, qui peuvent servir à évaluer les interventions dans un délai raisonnable.
- ▶ être de préférence des réactions dynamiques (p. ex. changements durant des études sur la clairance) plutôt que des mesures statiques;
- ▶ être mesurables sous une forme facilement accessible, ou pouvoir être obtenus au moyen d'une méthodologie la moins effractive possible et acceptable sur le plan de l'éthique.
- ▶ être rigoureusement validés. La méthode analytique doit :
 - répondre aux normes relatives à la sensibilité et à la spécificité (au moyen d'études menées par un seul centre) ainsi qu'à la reproductibilité (au moyen d'une validation par plusieurs centres);
 - faire l'objet d'une normalisation et d'un contrôle de la qualité interlaboratoires.

Des chercheurs incluent dans les critères la faisabilité et la logistique⁴⁵⁻⁴⁶. Certains biomarqueurs peuvent ne pas satisfaire à tous les critères dans tous les circonstances. Dans certains cas, on peut avoir besoin de marqueurs multiples pour créer un « arbre de décision » à partir de différents tests⁴³.

Certains facteurs peuvent influencer sur l'application des critères proposés pour déterminer les biomarqueurs qu'il convient d'utiliser dans le cadre d'études portant sur le lien entre l'alimentation et la maladie. Pour pouvoir déterminer l'utilité d'un biomarqueur particulier, il importera de connaître le principal enchaînement causal correspondant à l'étiologie de la maladie et le mécanisme établissant un lien entre la substance bioactive et son effet.

5.5.3 Marqueurs cliniques de substitution

Depuis longtemps, on utilise des événements ou issues cliniques clairs pour déterminer si un traitement a réussi à prévenir un résultat clinique indésirable ou à modifier un état de santé en procurant des bienfaits évidents. Il peut être acceptable d'utiliser des marqueurs cliniques de substitution au lieu d'événements cliniques clairs s'il y a tout lieu de croire que ces marqueurs peuvent permettre de prévoir raisonnablement des effets cliniques bénéfiques. Ces marqueurs peuvent aussi s'avérer utiles lorsqu'il s'agit d'évaluer l'efficacité d'une intervention pour ce qui est de réduire le risque de maladie.

Critères

Un biomarqueur peut être considéré comme une issue intermédiaire et servir de marqueur clinique de substitution si⁴¹⁻⁴⁷ :

- ▶ il s'inscrit dans l'enchaînement causal entre l'exposition et la maladie;
- ▶ il y a tout lieu de croire qu'il permet de prévoir raisonnablement un effet clinique bénéfique [(Food and Drug Administration Modernization Act, paragraphe 112(b)(1)];
- ▶ il ne s'exprime pas de la même façon dans les tissus normaux et dans les tissus à haut risque;
- ▶ sa période de latence est courte par rapport à l'expression de la maladie;
- ▶ il est modulé par des agents de prévention dans une relation dose-effet.

Lors de la Conférence internationale sur l'harmonisation, il a été proposé de se fonder sur les facteurs suivants pour déterminer la solidité des preuves requises dans le cas des marqueurs de substitution⁴⁷ :

- ▶ la plausibilité biologique du lien entre la variable de substitution et le résultat clinique;
- ▶ la démonstration de la valeur pronostique du marqueur de substitution pour le résultat clinique dans les études épidémiologiques;
- ▶ les données d'essais cliniques montrant que les effets d'un traitement sur le marqueur de substitution correspondent aux effets sur le résultat clinique.

À l'heure actuelle, il n'existe que quelques exemples de marqueurs de substitution bien acceptés pour le développement d'une maladie, notamment les lipides sériques pour les cardiopathies, les polypes adénomateux pour le cancer du côlon et la leucoplasie buccale pour le cancer buccal. Aux États-Unis, les seuls biomarqueurs actuellement acceptés par la Food and Drug Administration pour l'évaluation des allégations santé sont les taux de cholestérol sérique (cholestérol total, LDL et HDL)⁴¹. Le taux de cholestérol sérique est un marqueur de substitution admis pour les cardiopathies, car il permet de prévoir raisonnablement que chez les patients dont le taux de cholestérol est élevé, la probabilité de développer une coronaropathie sera plus grande. Autrement dit, les maladies coronariennes sont plus fréquentes chez les patients qui ont un taux de cholestérol élevé que chez les autres patients.

Les critères énumérés plus haut peuvent servir de référence lorsqu'on voudra déterminer dans l'avenir si de nouveaux marqueurs cliniques de substitution sont acceptables. Pour les allégations relatives à la réduction du risque, les marqueurs cliniques de substitution qui ont été validés ou qui

sont généralement acceptés par des experts qualifiés peuvent être considérés comme une preuve à l'appui d'une allégation.

Limites

Bien que l'utilisation de marqueurs cliniques de substitution présentent certains avantages évidents, leur emploi dans le cadre de la pratique clinique et de la pratique préventive soulève des préoccupations^{5,47-49}. Les variables de substitution peuvent n'indiquer qu'un effet associé à un mécanisme biologique particulier et non pas toute la gamme d'actions et d'effets finaux; elles ne permettent donc pas de prévoir vraiment le résultat clinique qui nous intéresse. Par conséquent, le fait de se concentrer uniquement sur l'affection visée, en se fondant sur l'issue intermédiaire, peut nous amener à négliger les effets indésirables d'autres affections qui n'ont aucun lien avec l'affection visée. Par ailleurs, il se peut que les variables de substitution ne permettent pas d'obtenir une mesure quantitative de l'effet clinique bénéfique, qui pourrait être comparée directement aux effets indésirables. L'effet bénéfique d'un produit sur une variable de substitution dépendant d'un mécanisme peut ne pas être obtenu avec un autre produit dont le mode d'action est différent.

5.5.4 Biomarqueurs de l'apport alimentaire

On a grandement besoin de méthodes objectives permettant d'évaluer l'apport alimentaire chez les personnes qui font l'objet d'études sur l'alimentation. Bien que les biomarqueurs puissent donner une certaine indication de la biodisponibilité des nutriments, ils servent principalement à évaluer la quantité de substances alimentaires bioactives qui pénètrent dans l'organisme. Comme les biomarqueurs peuvent fournir des mesures plus objectives de l'apport alimentaire que les méthodes traditionnelles, les chercheurs préconisent leur utilisation pour accroître la validité des données sur l'apport alimentaire⁵⁰.

Critères

Les biomarqueurs appropriés de l'apport alimentaire devraient :

- ▶ faire la distinction entre les apports passés (à long terme) et présents (à court terme)^{45,51};
- ▶ mesurer l'apport avec précision⁵²;
- ▶ révéler les changements dans la consommation de la substance alimentaire en question⁵²;
- ▶ être applicables dans différents groupes de la population chez qui les apports alimentaires, les caractéristiques physiologiques, l'état de santé et le mode de vie sont différents^{45,53,54}.

Un autre facteur important dont il faut tenir compte en ce qui concerne les biomarqueurs de l'apport alimentaire est leur capacité d'indiquer les apports en nutriment même à des doses pharmacologiques. Il s'agit là d'un avantage par rapport aux méthodes traditionnelles d'évaluation nutritionnelle qui négligent souvent l'apport de suppléments⁵¹.

Limites

Malgré les avantages que comporte l'utilisation de biomarqueurs pour l'évaluation de l'apport alimentaire par rapport à des méthodes d'évaluation traditionnelles, les connaissances sont encore très limitées sur la question et il faudra faire des recherches plus approfondies⁵¹. De nombreuses difficultés se posent lorsqu'on veut mesurer les expositions alimentaires⁵⁰. En tant qu'outil

d'évaluation alimentaire, les biomarqueurs sont soumis aux mêmes sources de variabilité intra et inter-individus que les méthodes traditionnelles d'évaluation de l'apport alimentaire. La mesure dans laquelle les biomarqueurs indiquent les quantités présentes dans l'alimentation dépend de facteurs ayant un effet sur l'absorption et d'autres aspects du métabolisme, de la distribution, de l'excrétion, du stockage, de l'échange, etc.⁵¹. L'utilité des biomarqueurs de l'apport alimentaire dépend également de la méthodologie de l'étude et de l'état de santé des sujets.

5.5.5 Besoins en matière de recherche

Des études devront être menées dans ces secteurs de façon qu'on puisse mettre au point des méthodes plus efficaces d'évaluation des apports alimentaires et de recherche des liens entre la consommation d'aliments ou de substances bioactives, les effets sur les fonctions de l'organisme et la réduction du risque de maladie. Les progrès dans ce domaine seront importants car ils permettront d'obtenir des données scientifiques à l'appui de certains types d'allégations d'ordre structurel ou fonctionnel et d'allégations relatives à la réduction du risque.

5.5.6 Validation et acceptation des nouveaux biomarqueurs

L'utilisation de nouveaux biomarqueurs à l'appui d'une allégation santé nécessitera un processus de validation [adapté de Zeiger⁵⁵]. La validation est le processus scientifique permettant d'établir la fiabilité et la pertinence d'un biomarqueur pour ce qui est d'indiquer un effet biologique donné. Lorsqu'on comprend les mécanismes qui entrent en jeu dans un processus biologique, il devient plus facile de déterminer si un biomarqueur convient à l'effet biologique. Le processus de validation des biomarqueurs doit donc être souple et adapté cas par cas au biomarqueur en question. Bien qu'il doive être souple, le processus de validation doit comprendre certains éléments fondamentaux, entre autres les suivants :

- ▶ une base scientifique à l'appui du lien biologique et de la pertinence du biomarqueur pour l'effet étudié;
- ▶ un protocole détaillé structuré pour l'évaluation du biomarqueur, accompagné de matériel de référence approprié;
- ▶ la fiabilité (reproductibilité intra- et interlaboratoires);
- ▶ la définition des limites;
- ▶ la qualité des données (idéalement assurée grâce à de bonnes pratiques de laboratoire);
- ▶ la disponibilité de toutes les données pour l'examen;
- ▶ un examen scientifique indépendant par des pairs.

Pour que les allégations santé visant un produit soient approuvées, il faudra peut-être une acceptation réglementaire du fait qu'un biomarqueur donné convient à l'usage auquel il est destiné. Le biomarqueur devrait permettre de prévoir de façon satisfaisante le résultat visé. La méthode d'analyse du biomarqueur devrait être rigoureuse et transférable d'un laboratoire à l'autre. La validation est une condition préalable à cette acceptation réglementaire.

Les autres critères d'acceptation dépendront de l'importance du biomarqueur. Un haut niveau de validation sera requis pour un biomarqueur qui joue un rôle central ou essentiel dans l'établissement de la preuve à l'appui d'un effet bénéfique sur la santé, dans l'évaluation de la quantité consommée ou de l'activité d'une substance bioactive particulière ou dans le remplacement d'un biomarqueur généralement accepté.

6. ASSURANCE DE LA QUALITÉ

6.1 Cadre de référence

L'assurance de la qualité est la capacité de garantir l'uniformité de la qualité. Par uniformité, on entend la capacité de satisfaire aux spécifications requises à l'intérieur d'un intervalle donné de variation et de fréquence. Dans le cas des aliments visés par des allégations santé, l'assurance de la qualité désigne la capacité de définir, de mesurer et de conserver une teneur uniforme de la substance bioactive dans le produit (ou un indicateur de substitution approprié), de manière à garantir l'efficacité du produit sans compromettre son innocuité. L'assurance de la qualité englobe également la capacité de démontrer la fiabilité des tests effectués. Par ailleurs, le produit final doit être également exempt de contaminants nocifs.

Dans le contexte de l'évaluation des aliments visés par des allégations santé, l'assurance de la qualité comporte quatre éléments principaux :

- 1) bonnes pratiques de fabrication (BPF)
- 2) bonnes pratiques de laboratoire (BPL)
- 3) bonnes pratiques de collecte et d'analyse des données humaines – pratiques cliniques et/ou épidémiologiques (BPC/BPÉ)
- 4) documentation

Lorsque des lignes directrices nationales ou internationales ont été établies pour l'un ou l'autre de ces éléments, pour tout produit ou pour toute catégorie d'aliment, ces lignes directrices doivent être suivies.

6.2 Bonnes pratiques de fabrication

6.2.1 Matières premières, fabrication et conditionnement

L'un des aspects primordiaux de l'assurance de la qualité dans l'industrie de l'alimentation est le maintien de l'intégrité des matières premières et de leurs propriétés qu'on veut retrouver dans le produit fini. Cet aspect est particulièrement important dans le cas des aliments auxquels on associe des effets bénéfiques particuliers sur la santé. Pour ces aliments, il est essentiel d'utiliser des matières premières capables d'entraîner l'effet souhaité, et des procédés qui n'entraînent pas une altération de cet effet (soit pendant la fabrication, soit pendant l'entreposage ultérieur du produit)⁵⁶. Les spécifications relatives à la qualité sont habituellement les suivantes :

- ▶ identification
- ▶ caractéristiques physiques
- ▶ pureté
- ▶ qualité microbiologique
- ▶ résidus de pesticides de fumigants
- ▶ produits chimiques toxiques
- ▶ contaminants probables

- source, le cas échéant (p. ex. lieu d'origine de la plante, moment de la récolte et stade de croissance, partie récoltée de la plante, conditions de séchage et d'entreposage)
- stabilité

Il faut utiliser des méthodes analytiques acceptables pour évaluer et confirmer la fonctionnalité des ingrédients contenant les substances bioactives avant de les utiliser dans la fabrication. De la même façon, il faut mettre en place des systèmes appropriés de conditionnement, de surveillance et de contrôle pour assurer la qualité et la fonctionnalité des substances bioactives dans le produit final, ainsi que pour réduire au minimum les effets indésirables en cas de défaut de fabrication.

6.2.2 Produit fini, emballage et étiquetage

Il sera nécessaire de mettre en oeuvre un programme d'évaluation de la durée de conservation, qui pourrait être continu suivant le type de produit, afin de veiller à ce que la substance bioactive soit présente dans le produit en quantité suffisante pour produire l'effet biologique souhaité pendant toute sa durée de conservation (c.-à-d. jusqu'au moment où il est consommé par l'utilisateur final).

Le choix du matériau d'emballage et du format peut aussi avoir des répercussions sur la stabilité du produit fini. Lorsque le matériau d'emballage est en contact direct avec l'aliment, des règlements régissant son utilisation peuvent s'appliquer.

Le terme « étiquetage » s'applique à tout le texte, y compris les symboles, figurant à l'intérieur comme à l'extérieur de l'emballage. Les produits visés par des allégations santé doivent satisfaire à toutes les exigences générales en matière d'étiquetage ainsi qu'aux exigences particulières relatives à l'information nutritionnelle et aux autres types d'information (p. ex. mode d'emploi).

6.3 Bonnes pratiques de laboratoire

6.3.1 Identité du produit et de la substance bioactive

Dans le cas d'un produit visé par une allégation santé, la substance bioactive (ou les substances bioactives) peut être un constituant naturel du produit, un ingrédient ajouté ou un constituant d'un ingrédient ou tout le produit en soi selon sa formulation et (ou) son conditionnement (particulièrement dans le cas d'une allégation spécifique à un produit). Il serait souhaitable d'identifier la (les) substance(s) bioactive(s) responsable(s) de l'effet bénéfique souhaité sur la santé. Pour bon nombre d'aliments auxquels on associe des effets bénéfiques particuliers, la (les) substance(s) est (sont) habituellement bien connue(s)⁵⁷. Lorsqu'on ne connaît pas la substance bioactive, il est essentiel de déterminer une caractéristique du produit en fonction de laquelle on pourra établir l'assurance de la qualité. Les mesures des caractéristiques connues de la substance bioactive (telles que ces propriétés physico-chimiques) peuvent servir d'indicateurs de substitution de la capacité du produit de produire l'effet physiologique souhaité.

Quelle que soit la source de la substance bioactive, il serait essentiel que le processus d'assurance de la qualité comporte la surveillance de la quantité et de la stabilité de cette substance dans un produit donné. Lorsque la substance bioactive est ajoutée, il faut faire en sorte que les spécifications de la substance active puissent être uniformément respectées. L'analyse du produit et

de la substance bioactive, si elle est connue, doit se faire de façon continue et à des intervalles réguliers.

Dans les cas où l'activité de la substance bioactive peut dépendre de ses propriétés physico-chimiques, qui peuvent être modifiées par le conditionnement ou d'autres facteurs, il serait également essentiel de caractériser ces propriétés et de les inclure dans les spécifications de la substance.

Dans certains cas, l'agent bioactif est produit par une substance contenue dans le produit. Par exemple, les effets bénéfiques des bactéries bifidus sont vraisemblablement dus à leur interaction avec d'autres bactéries, à la production d'acides gras à chaîne courte, à un pH réduit dans le milieu colique ou à une autre action qui est l'agent « protecteur » véritable. Dans cet exemple, le dénombrement des bactéries bifidus donnerait une indication de la production probable d'agent protecteur réel⁵⁷.

6.3.2 Utilisation d'une matière de référence et d'une méthodologie validée

Dans le cadre des études, les matières bioactives doivent être normalisées ou spécifiées, compte tenu de la variabilité inhérente des produits naturels. Des matières de référence doivent être incluses dans le processus de normalisation.

6.3.3 Normalisation interlaboratoires

Les nouvelles méthodes actuellement mises au point (p. ex. pour l'analyse des nouveaux biomarqueurs) devraient être validées au moyen d'un processus de normalisation interlaboratoires acceptable.

Un laboratoire devrait démontrer la compétence de ses services d'analyse en participant à un programme d'essai interlaboratoires.

6.4 Bonnes pratiques de collecte et d'analyse des données humaines

Il est nécessaire d'élaborer des modes d'opération normalisés (MON) appropriés pour la réalisation d'études sur les humains comprenant l'évaluation des apports alimentaires et des effets sur la santé.

En attendant que de telles lignes directrices soient mises en vigueur, on prendra en considération les études réalisées suivant des procédures acceptables, y compris les méthodologies d'évaluation alimentaire validées. Par procédures acceptables, on entend celles qui sont comparables aux bonnes pratiques cliniques et aux lignes directrices relatives aux bonnes pratiques épidémiologiques employées dans le cadre de la recherche sur des produits thérapeutiques^{16,58}.

6.5 Documentation

On jugera de la capacité du demandeur d'assurer la qualité de son produit en fonction des documents qu'il soumet. Ces documents devraient inclure les renseignements suivants :

- identification des points critiques à maîtriser;
- spécifications et plan d'analyse basés sur les principes de contrôle statistique pour les matières premières, le conditionnement, les produits finaux, les matériaux d'emballage et le contrôle de l'étiquetage.
- politique de conservation des dossiers;
- capacité de rappel;
- données sur les bonnes pratiques de fabrication;
- données sur les bonnes pratiques dans la conduite des tests, y compris les pratiques de laboratoire et les pratiques de collecte et d'analyse des données humaines.

MISE EN OEUVRE

7. PROCESSUS D'ÉVALUATION

Les demandes concernant les allégations relatives aux effets des aliments sur la santé seront évaluées suivant le processus en 5 étapes proposé ci-dessous. Ce processus est fondé sur le cadre d'évaluation décrit dans le présent document. Toutes les demandes feront l'objet d'une évaluation préliminaire avant d'être évaluées de façon détaillée. L'évaluation préliminaire a pour but d'aider à réduire les retards inutiles et d'accroître l'efficacité du processus d'évaluation. Des consultations régulières entre le demandeur et l'organisme d'examen avant et après la soumission de la présentation faciliteront également le processus.

7.1 Évaluation préliminaire

- I-A. Déterminer le caractère approprié du produit faisant l'objet de l'examen en tant que produit alimentaire, selon les besoins.
- I-B. Déterminer si le dossier de la demande renferme tous les éléments requis.
 - Le dossier contient-il les éléments requis à l'appui de l'efficacité, de l'innocuité et de l'assurance de la qualité du produit?
 - Pour toutes les allégations : un examen systématique selon la forme voulue et des documents de référence.
 - Pour les allégations nécessitant des tests spécifiques au produit : des études originales menées sur le produit évalué et une attestation au besoin.
- I-C. Déterminer s'il y a lieu de mener une évaluation détaillée; avertir le demandeur si l'on a besoin d'éclaircissements.

7.2 Évaluation détaillée

- II. Évaluer la qualité des données contenues dans le dossier de demande, et déterminer si le demandeur a tenu compte de la totalité des données disponibles.

- III. Déterminer si les données sont suffisantes pour étayer l'innocuité du produit, établir le bien-fondé de l'allégation et attester de la capacité du fabricant d'assurer la qualité du produit.

Les 3 types d'évaluation mentionnés ci-dessus (innocuité du produit, bien-fondé de l'allégation et assurance de la qualité) s'effectueront parallèlement, sauf dans le cas d'un aliment nouveau pour lequel l'innocuité sera évaluée en premier; si les résultats de l'évaluation ne sont pas satisfaisants, la demande sera rejetée sans que les autres données soient évaluées.

- IV. Déterminer si des données supplémentaires sont requises et, le cas échéant, les réclamer au demandeur.
- V. Prendre une décision quant à l'approbation du produit une fois que toutes les données requises ont été évaluées.
- A. Évaluer le profil avantages-risques global du produit.
- B. S'il y a lieu, déterminer s'il existe des options appropriées de gestion des risques.

7.3 Gestion des risques

Au Canada, comme dans de nombreux autres pays occidentaux dotés d'un système bien établi de protection de la santé, on suppose que les aliments sont sans danger, et ces derniers ne doivent pas normalement faire l'objet d'une analyse avantages-risques. Toutefois, l'importance accrue accordée à des substances alimentaires et à des aliments particuliers en plus de l'alimentation globale dans le but de promouvoir la santé et de réduire le risque de maladie^{59,61} soulève de nouvelles préoccupations quant à l'introduction de nouveaux risques pour la santé (section 4). De la même façon, le fait que les recommandations nutritionnelles s'adressent davantage à des sous-populations exposées à des facteurs de risque particuliers^{60,61} plutôt qu'à l'ensemble de la population pose également de nouvelles difficultés sur le plan de la communication des messages santé. Ce ne sont pas tous les individus qui profiteront de façon égale d'une plus grande consommation de substances bioactives ou d'aliments particuliers⁶². Il est en outre important de veiller à ne pas accroître le risque pour les personnes auxquelles les allégations santé ne sont pas destinées.

Par conséquent, lorsqu'on évalue des produits alimentaires conçus pour entraîner des effets bénéfiques particuliers sur la santé, il importe davantage de nos jours, d'assurer un juste équilibre entre les avantages et les risques pour l'ensemble de la population et pour les sous-groupes qui ont des besoins particuliers en matière de nutrition et de santé. Il faudra envisager un éventail d'options de gestion des risques qui ne se limitera pas à l'interdiction de vendre le produit en cause. Des mesures réglementaires seront en place, mais il sera également essentiel d'éduquer les consommateurs de manière à accroître la crédibilité et l'interprétation appropriées de l'allégation et à favoriser une consommation prudente du produit visé par l'allégation. La communication d'informations, par le biais de l'étiquetage, peut jouer un rôle plus important dans la gestion des risques associés à des aliments auxquels on attribue des effets bénéfiques particuliers sur la santé pour des groupes particuliers. Une telle approche permettrait d'augmenter le nombre de produits alimentaires mis sur le marché tout en réduisant les risques au minimum. Pour se faire, on a besoin de la collaboration aussi bien des fabricants, qui devront fournir suffisamment de renseignements, que des consommateurs, qui devront assumer une plus grande part de responsabilité en faisant des

choix éclairés et judicieux. *Les intéressés sont invités à faire part de leurs commentaires sur la vente d'aliments destinés à des groupes particuliers de la population et sur les options de gestion des risques.*

Après avoir déterminé le profil avantages-risques global du produit et une option appropriée de gestion des risques, on peut prendre l'une des trois décisions suivantes :

- 1) Le produit est sans danger en tant qu'aliment et l'effet bénéfique allégué est étayé : le produit et l'allégation santé seront approuvés tels quels ou après qu'on aura modifié l'allégation (en tenant compte de sa conformité aux recommandations nutritionnelles canadiennes et à la portée et à la nature des données scientifiques).
- 2) Tant l'effet bénéfique allégué que l'utilisation sans danger de l'aliment dans des conditions spéciales ne peuvent être étayés : le produit et l'allégation seront rejetés.
- 3) L'effet bénéfique allégué est étayé par des données, mais l'utilisation du produit en tant qu'aliment devrait être limitée car son innocuité est mise en doute : le produit peut être vendu en tant qu'aliment avec un étiquetage spécial ou par le biais de canaux de distribution spéciaux, voire les deux. Des options spéciales en matière d'étiquetage sont décrites au tableau 3.

Tableau 3
Indications d'options spéciales d'étiquetage

Options d'étiquetage	Indications
Mise en garde	Peut s'imposer lorsque le produit renferme une substance allergène rare ou inhabituelle, qui n'est normalement pas associée au produit alimentaire.
Apport recommandé	L'indication de l'apport maximal recommandé, au-dessus duquel il y a un risque accru d'effets indésirables sur la santé ou d'interactions possibles avec d'autres aliments ou médicaments, peut s'avérer essentiel.
Réservé à un usage diététique spécial seulement; ne pas consommer sans la surveillance d'un professionnel.	Les effets bénéfiques du produit ont été démontrés pour l'usage indiqué; cependant, il n'a pas été établi qu'il pouvait être consommé sans danger par l'ensemble de la population sans la surveillance d'un professionnel. La commercialisation d'un tel produit en tant qu'aliment peut exiger une surveillance post-commercialisation chez les consommateurs cibles ainsi que la démonstration de l'efficacité de la mise en garde spéciale sur l'étiquette concernant son usage restreint.

8. QUESTIONS LIÉES À LA MISE EN OEUVRE

Santé Canada s'emploiera en priorité à régler les questions suivantes se rattachant à l'élaboration de normes de preuve.

8.1 Établissement de critères pour le classement des allégations santé par ordre de priorité

Si l'on veut que l'autorisation des allégations relatives aux effets des aliments sur la santé donne les résultats favorables attendus sur le plan de la santé publique, il importe d'évaluer en premier les allégations les plus prometteuses à cet égard, du moins pendant les premiers stades de la mise en oeuvre de la politique sur les allégations santé. *Nous invitons les intéressés à faire part de leurs commentaires sur l'élaboration de critères concernant l'établissement de priorités.*

8.2 Élaboration de lignes directrices spécifiques à l'évaluation d'effets précis sur la santé

L'un des aspects importants de l'évaluation du bien-fondé d'une allégation santé est l'identification d'un marqueur biologique acceptable pour un effet allégué et la définition d'un protocole acceptable pour l'étude de l'effet en question. Il peut falloir élaborer des directives spécifiques concernant les protocoles à suivre pour l'étude d'effets spécifiques. Par exemple, des lignes directrices définissant les protocoles acceptables pour démontrer les effets biologiques des fibres alimentaires ont été élaborées⁶³ et peuvent servir de modèle.

8.3 Établissement d'un processus de mise à jour des allégations

Si les allégations santé sont fondées sur une norme rigoureuse, elles seront vraisemblablement valables pour longtemps⁶⁴. Toutefois, de nouvelles données et les progrès réalisés sur le plan scientifique peuvent nécessiter une révision des allégations santé déjà approuvées. Il serait important que ce type de révision se fasse de façon efficiente et régulière, éventuellement tous les cinq ans.

8.4 Établissement d'un processus de validation des allégations approuvées dans d'autres pays

Avant d'adopter une allégation santé approuvée dans un autre pays, il faut évaluer la compatibilité des normes scientifiques, la concordance de l'allégation avec les connaissances scientifiques actuelles et le processus de validation des données scientifiques à l'appui des allégations. À cet égard, Santé Canada envisage actuellement d'adopter certaines allégations santé générales des États-Unis au contexte canadien. Les normes scientifiques sur lesquelles se fonde l'approbation des allégations santé actuelles des États-Unis, en vertu de la *Nutrition Labeling and Education Act*, peuvent être considérées compatibles avec celles qui sont proposées pour le Canada et peuvent servir de base à l'analyse de ces dernières. La décision finale tiendra compte des recommandations faites à partir d'une mise à jour des données scientifiques et d'une vaste consultation des intéressés portant sur les aspects politiques des allégations.

8.5 Établissement de mécanismes d'évaluation et d'approbation des allégations

Pour pouvoir mettre en place un système fiable d'examen des allégations santé au Canada, il est essentiel de mettre en oeuvre un mécanisme approprié qui permettra d'évaluer de façon exhaustive et rapide les allégations santé. Il a été suggéré d'étudier la possibilité d'implanter un système d'examen indépendant à l'extérieur d'un organisme de réglementation. De plus, certains se sont dit intéressés à utiliser un logo ou un numéro d'identification permettant d'identifier clairement les produits pour lesquels des allégations santé ont été approuvées et de garantir aux consommateurs la qualité et l'efficacité de produits. Ces aspects administratifs de l'évaluation et de l'approbation des produits seront étudiés dans le cadre du processus d'élaboration de mesures réglementaires.

ANNEXE A - MEMBRES DU COMITÉ ET REMERCIEMENTS

Groupe de travail interministériel

Tracy Boudreau¹

Peter Chan², Ph.D.

Eunice Chao¹ (coordonnatrice de projet)

Margaret Cheney¹, Ph.D.

Francis DesCôteaux³

Ghulam Sarwar Gilani¹, Ph.D.

Micheline Ho²

Angela Hui³

Scott Jordan⁴, Ph.D.

Janice Johnston¹, Ph.D.

Nora Lee¹

Fraser Scott¹, Ph.D. (chef de projet)

Lynn Stewart⁵

George Torrance⁶, Ph.D.

Elizabeth Vavasour⁴

Norman Viner⁷, M.D.

Peter Wood⁸, Ph.D.

Membres d'office

Diane Boudreau⁹

Claudette Dalpe¹⁰

Anciens membres

Cathy Airth¹ (Janv. - Août 1999)

Sarah Conly¹ (Janv. - Mars 2000)

Claude Lesage² (Janv. - Juin 1999)

Barbara Rotter², Ph.D. (Janv. - Févr. 1999)

Josie Sirna¹ (Févr. - Déc. 1999)

¹ Bureau des sciences de la nutrition,
Direction des aliments, Santé Canada

² Bureau de l'évaluation des produits
pharmaceutiques, Programme des produits
thérapeutiques, Santé Canada

³ Section de la réglementation, ministère de la
Justice

⁴ Bureau de l'innocuité des produits
chimiques, Direction des aliments, Santé
Canada

⁵ Direction générale des services à l'industrie
et aux marchés, Agriculture et
Agroalimentaire Canada

⁶ Direction des stratégies et des systèmes pour
la santé, Direction générale de la promotion
et des programmes de la santé, Santé
Canada

⁷ Bureau des produits de santé naturels, Santé
Canada

⁸ Direction générale de la recherche,
Agriculture et Agroalimentaire Canada

⁹ Services juridiques, Santé Canada

¹⁰ Bureau de la réglementation des aliments et
des affaires internationales et interagences,
Direction des aliments, Santé Canada

Le Groupe de travail tient à remercier les membres du Comité consultatif d'experts pour les conseils et l'aide qu'ils ont fournis au cours de la rédaction du présent document.

Groupe consultatif d'experts

Illimar Altosaar, Ph.D.
Université d'Ottawa

Ranjana Bird, Ph.D.
Université du Manitoba

Richard Black, Ph.D. (membre d'office)
Novartis Consumer Health S.A., Suisse

Alvin Chan, Ph.D.
Université d'Ottawa

M. Tom Clandinin, Ph.D.
Université de l'Alberta

Loretta DiFrancesco, Ph.D., RD, MBA
Kellogg Canada Inc.

Alberto Estrada, DVM, Ph.D.
Université de Saskatchewan

Kelley Fitzpatrick, M.Sc.
Saskatchewan Nutraceutical Network

Parviz Ghadirian, Ph.D.
Université de Montréal

Chung-Ja C. Jackson, Ph.D.
Université de Guelph

Philip Jacobs, DPhil
Université de l'Alberta

David J. A. Jenkins, M.D., Ph.D.
Université de Toronto

Wilhelmina Kalt, Ph.D.
**Centre de recherches de l'Atlantique sur les
aliments et l'horticulture, Agriculture et
Agroalimentaire Canada**

David D. Kitts, Ph.D.
Université de la Colombie-Britannique

Frans J. Kok, Ph.D. (membre d'office)
**Wageningen Agricultural University
Pays-Bas**

Lee Anne Murphy, P.Ag., Ph.D.
Association des consommateurs du Canada

Paul Paquin, Ph.D.
Université Laval

P. Haydn Pritchard, Ph.D.
**Université de la Colombie-Britannique et
Forbes Meditech**

Fereidoon Shahidi, Ph.D.
Memorial University

Fred L. Shinnick, Ph.D. (membre d'office)
Monsanto Company, U.S.A.

Alison M. Stephen, Ph.D.
CANTOX Health Sciences International

Lillian U. Thompson, Ph.D.
Université de Toronto

Susan J. Whiting, Ph.D.
Université de la Saskatchewan

ANNEXE B - RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Association canadienne de santé publique (ACSP), National Advisory Panel on Risk/Benefit Management of Drugs. Report on benefit, risk and cost management of drugs. Ottawa (Ont.): Association canadienne de santé publique, 1993.
2. Teutsch, S.M., Harris, J.R. Introduction. Dans : Haddix AC, Teutsch SM, Shaffer PA, Dunet DO, editors. Prevention effectiveness. A guide to decision analysis and economic evaluation. Oxford: Oxford University Press, 1996: 3-11.
3. Battista, R.N., Fletcher, S.W. Making recommendations on preventive practices: methodological issues. Am J Prev Med 1988; 4(4 Suppl):53-67; discussion 68-76.
4. Cole, M.G. Assessing the effectiveness of geriatric services: a proposed methodology. Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique. CMAJ 1993; 148(6):939-44.
5. Goldbloom, R.B. Weighing the evidence: the Canadian experience. Am J Clin Nutr 1997; 65(2 Suppl):584S-6S.
6. National Food Authority. Review of the food standards code: Concept paper on health and related claims. Canberra: National Food Authority, 1996.
7. Conseil National de l'Alimentation. Claims linking diet and health - Opinion (ébauche), version n° 8.
8. Ministry of Health and Welfare. Foods for specified health use (FOSHU). Tokyo: Office of Health Policy on Newly Developed Foods, Environmental Health Bureau.
9. Swedish Nutrition Foundation. Health claims in the labelling and marketing of food products - the food industry's rules (Self-Regulating Programme). Lund: The Swedish Nutrition Foundation, 1997.
10. Swedish Nutrition Foundation. Proposal for extension of the Swedish code on health claims - to functional food products. Scand J Nutr 1998; 119.
11. Voedingscentrum. Code of practice - assessing the scientific evidence for health benefits stated in health claims on food and drink products. La Haye : Voedingscentrum, 1998.
12. U.K. Joint Health Claims Initiative. Health claims code: A route to voluntary regulation? Londres : The Royal College of Physicians, 1998.
13. Jebb, S.A., Moore, R. Validation of Generic Health Claims - A Briefing Paper for JFSSG. <<http://www.maff.gov.uk/food/label/generic.pdf>> Consulté le 31 mars 2000.
14. Australia / New Zealand Food Authority. An interim code of practice for the communication of the health benefits of food products. 1998.
15. U.S. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Special Nutritionals. Guidance for industry. Significant scientific agreement in the review of health claims for conventional foods and dietary supplements. Washington (DC): U.S. Department of Health and Human Services, 1999.

16. Direction des produits thérapeutiques. Considérations générales relatives aux études cliniques. Directive tripartite harmonisée de la CIH. Ottawa (Ont.) : Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada, 1997.
17. Levitt, G.M. The drugs/biologics approval process. Dans : Piqua, K.R., Pines, W.L., editors. A practical guide to food and drug law and regulation. Washington (DC): FDLI, 1998: 95-135.
18. Direction des médicaments. Bureau des médicaments en vente libre. Plantes médicinales dans les herbes médicinales traditionnelles. 1995.
19. Commission on Dietary Supplement Labels. Report to the President, Congress and the Secretary of Department of Health and Human Services. Washington (DC), 1997.
20. Organisation mondiale de la santé. Programme on Traditional Medicines. Guidelines for the assessment of herbal medicines. 1991.
21. Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique. Santé Canada. Guide canadien de médecine clinique préventive. Ottawa (Ont.) : Ministre des Approvisionnements et Services, 1994.
22. U.S. Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services. Baltimore: Williams & Williams, 1996.
23. Laupacis, A., Feeny, D., Detsky, A.S., Tugwell, P.X. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. CMAJ 1992; 146(4):473-81.
24. Carruthers, S.G., Larochelle, P., Haynes, R.B., Petrasovits, A., Schiffrin, E.L. Report of the Canadian Hypertension Society consensus conference: 1. Introduction. CMAJ 1993; 149(3):289-93.
25. Cook, D.J., Guyatt, G.H., Laupacis, A., Sackett, D.L., Goldberg, R.J. Clinical recommendations using levels of evidence for antithrombotic agents. Chest 1995; 108(4 Suppl):227S-30S.
26. Cook, D.J., Sackett, D.L., Spitzer, W.O. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. J Clin Epidemiol 1995; 48(1):167-71.
27. Mosteller, F., Colditz, G.A. Understanding research synthesis (meta-analysis). Annu Rev Public Health 1996; 17:1-23.
28. Slavin, R.E. Best evidence synthesis: an intelligent alternative to meta-analysis [voir commentaires]. J Clin Epidemiol 1995; 48(1):9-18.
29. Woolf, S.H. An organized analytic framework for practice guideline development: using the analytic logic as a guide for reviewing evidence, developing recommendations, and explaining the rationale. Dans : McCormick, K.A., Moore, S.R., Siegel, R.A., editors. Clinical practice guideline development: methodology perspectives. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care and Policy Research, 1994: 105-33.

30. Dickinson, H.D. Evidence-based decision-making: an argumentative approach. *Int J Med Inf* 1998; 51(2-3):71-81.
31. Gordis, L., Kleinman, J.C., Klerman, L.V. Criteria for evaluating evidence regarding the effectiveness of prenatal interventions. Dans : Merkatz, I.R., Thompson, J.E., editors. *New perspectives on prenatal care*. New York (NY): Elsevier, 1990: 31-8.
32. Weed, D.L. Causal and preventive inference. Dans : Greenwald, P., Kramer, B., Weed, D.L., editors. *Cancer prevention and control*. Vol. 285-302. New York: Marcel Dekker, 1995.
33. LCPE/CCFP(QA), Groupe de travail fédéral-provincial sur les objectifs et les lignes directrices en matière de qualité de l'air. Objectifs nationaux de qualité de l'air ambiant quant aux matières particulaires. Partie 1 : Rapport d'évaluation scientifique. Ottawa (Ont.) : Travaux publics et Services gouvernementaux, 1999; 13-1-13-14.
34. Freudenheim, J.L. Study design and hypothesis testing: issues in the evaluation of evidence from research in nutritional epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(6):1315S-21S.
35. Byers, T. The role of epidemiology in developing nutritional recommendations: past, present, and future. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(6):1304S-8S.
36. Hill, A.B. The environment and disease: association and causation? *Proc Royal Soc Med* 1965; 58:295-300.
37. Potischman, N., Weed, D.L. Causal criteria in nutritional epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(6):1309S-14S.
38. Ioannidis, J.P., Lau, J. Can quality of clinical trials and meta-analyses be quantified? *Lancet* 1998; 352(9128):590-1.
39. Marshall, K.G. Prevention. How much harm? How much benefit? 3. Physical, psychological and social harm. *CMAJ* 1996; 155(2):169-76.
40. Rayner M. Systematic review as a method for assessing the validity of health claims. Dans : Sadler, M.J., Saltmarsh, M. *Functional foods: The consumer, the products and the evidence*. Cambridge: The Royal Society of Chemistry Information Services, 1998: 174-83.
41. Clydesdale, F.M. A proposal for the establishment of scientific criteria for health claims for functional foods. *Nutr Rev* 1997; 55(12):413-22.
42. Keystone, National Policy Dialogue. The final report on food, nutrition, and health. Keystone: The Keystone Center, 1996.
43. Diplock, A.T., Aggett, P.J., Ashwell, M., Bornet, F., Fern, E.B., Roberfroid, M.B. Scientific concepts of functional foods in Europe: consensus document. *Br J Nutr* 1999; 81(Suppl 1):S1-S27.
44. Hunter, D. Biochemical indicators of dietary intake. Dans : Willett W. *Nutritional Epidemiology*. Second edition. Vol. 30. New York: Oxford University Press, 1998: 174-243.

45. van 't Veer, P. Measuring nutritional exposures including biomarkers. *Proc Nutr Soc* 1994; 53(1):27-35.
46. Bottrill, K. The use of biomarkers as alternatives to current animal tests on food chemicals. *ATLA-Alternatives to Laboratory Animals* 1998; 26(4):421-80.
47. Conférence internationale sur l'harmonisation. Guidance on statistical principles for clinical trials. *Federal Register* 1998; 63(179):49583-98.
48. Savoie, I., Bassett, K., Kazanjian, A. Supporting clinical practice guidelines development: An appraisal of existing cholesterol testing guidelines. Vancouver (BC): BC Office of Health Technology Assessment, 1997; BCOHTA 97:12D.
49. Mathieu, M. Drug effectiveness and clinical endpoints. Dans : *New drug approval in the United States*. Waltham: Parexel International Corporation, 1998.
50. Sempos, C.T., Liu, K., Ernst, N.D. Food and nutrient exposures: what to consider when evaluating epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(6):1330S-8S.
51. Bates, C.J., Thurnham, D.I., Bingham, S.A., Margetts, B.M., Nelson, M. *Biochemical markers of nutrient intake*. 2nd edition. Oxford: Oxford University Press, 1997: 170-240.
52. de Vries, J.H., Hollman, P.C., Meyboom, S., Buysman, M.N., Zock, P.L., van Staveren, W.A., Katan, M.B. Plasma concentrations and urinary excretion of the antioxidant flavonols quercetin and kaempferol as biomarkers for dietary intake. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(1):60-5.
53. Drewnowski, A., Rock, C.L., Henderson, S.A., Shore, A.B., Fischler, C., Galan, P., Preziosi, P., Hercberg, S. Serum beta-carotene and vitamin C as biomarkers of vegetable and fruit intakes in a community-based sample of French adults. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(6):1796-802.
54. Thurnham, D.I., Northrop-Clewes, C.A., Chopra M. Biomarkers of vegetable and fruit intakes. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(3):756-8.
55. Zeiger, E. Federal interagency activities toward validation and regulatory acceptance of alternative tests. Dans : Salem H, Katz SA, editors. *Toxicity assessment alternatives: methods, issues, opportunities*. Totowa (NJ): Human Press, 1999: 247-56.
56. Alldrick, A.J. Functional foods: Assuring quality. Dans : Sadler, M.J., Saltmarsh, M. *Functional foods: The consumer, the products and the evidence*. Cambridge: The Royal Society of Chemistry Information Services, 1998: 135-42.
57. Stephen, A.M. Regulatory aspects of functional products. Dans : Mazza, G., editor. *Functional foods: Biochemical and processing aspects*. Lancaster: Technomic Publishing Co., Inc., 1998: 403-37.
58. Andrews, E.B., Avorn, J., Bortnichak, E.A., Chen, R., Dai, W.S., Dieck, G.S., Edlavitch, S., Freiman, J., Mitchell, A.A., Nelson, R.C., Neutel, C.I., Stergachis, A., Strom, B.L., Walker, A.M. Guidelines for good epidemiology practices for drug, device, and vaccine research in the United States. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1996; 5:333-8.

59. Arai, S. Studies on functional foods in Japan--state of the art. *Biosci Biotechnol Biochem* 1996; 60(1):9-15.
60. Shank, F.R., Carson K, Glinsmann WH. Putting things in perspective: building on our experience. *J Nutr* 1996; 126(3):781S-7S.
61. Taylor, M.R. FDA's public health goals in evaluating health claims. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1995; 35(1-2):1-5.
62. Milner, J.A. Functional foods and health promotion. *J Nutr* 1999; 129(7 Suppl):1395S-7S.
63. Santé Canada, Direction générale de la protection de la santé, Direction des aliments. Lignes directrices concernant l'innocuité et les effets physiologiques des sources de fibres nouvelles et des produits alimentaires qui en contiennent. Ottawa (Ont.) : Santé Canada, 1997; Ligne directrice n° 9.
64. Lewis, C.J., Yetley, E.A. Health claims and observational human data: relation between dietary fat and cancer. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(6):1357S-64S.